

**Aus dem Zentrum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. J. A. Werner**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Prognostische Bedeutung
klinisch-pathologischer Faktoren beim
adenoidzystischen Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches**

**Eine retrospektive Untersuchung am Patientengut der Klinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Anna Pientka
aus Ratibor/ Polen

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 08.11.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. M. Rothmund
Referent:	Priv.-Doz. Dr. Teymoortash
Korreferent:	Prof. Dr. H.-G. Schroeder

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	PATIENTEN UND METHODEN	3
2.1	Patientenkollektiv	3
2.2	Erhebung klinischer Daten	3
2.3	Histologie und Immunhistochemie	8
2.3.1	Gewebeproben	8
2.3.2	Histologische Untersuchungen	8
2.3.3	Immunhistochemische Untersuchungen	9
2.3.3.1	<i>Erstellung und Vorbereitung der Schnittpräparate</i>	<i>9</i>
2.3.3.2	<i>Strept-ABC-Methode, Antikörper und Färbung</i>	<i>10</i>
2.3.3.3	<i>Auswertung der immunhistologischen Ergebnisse</i>	<i>12</i>
2.4	Statistische Auswertung	13
2.4.1	Datenerfassung und deskriptive Statistik	13
2.4.2	Prognostische Fragestellungen	13
2.4.3	Testauswahl	14
2.4.4	Verwendete Testverfahren und Überlebenszeitanalyse	15
2.4.5	Bemerkungen zur Überlebenszeitanalyse	16
3	ERGEBNISSE	18
3.1	Klinische Daten	18
3.1.1	Alter und Geschlecht	18
3.1.2	Tumorlokalisation	18
3.1.3	Primärsymptome	19

3.1.4	Symptomdauer bis zur Erstdiagnose	22
3.1.5	Tumorgröße und -ausdehnung	22
3.2	Histopathologische Ergebnisse	23
3.2.1	Histologische Ergebnisse	23
3.2.2	Immunhistochemische Ergebnisse	24
3.3	Therapie	26
3.3.1	Chirurgische Therapie des Primärtumors und der zervikalen Lymphknoten	26
3.3.2	Radiotherapie und Chemotherapie	31
3.4	Lokale Tumorkontrolle und -progress	33
3.5	Fernmetastasen	34
3.6	Beobachtungszeitraum und Todesursache	38
3.7	Überlebenszeitanalyse	39
3.8	Galectin-3-Expression beim adenoidzystischen Karzinom	41
3.9	Adenoidzystisches Karzinom im heterotopen Speicheldrüsengewebe des zervikalen Lymphknotens	44
4	DISKUSSION	46
4.1	Historie des adenoidzystischen Karzinoms	46
4.2	Klinisch-pathologische Merkmale und ihre prognostische Wertigkeit	47
4.2.1	Alter und Geschlecht	48
4.2.2	Tumorlokalisation	49
4.2.3	Primärsymptome bei der Erstdiagnose	52
4.2.4	Tumorgröße und -ausdehnung	54

4.2.5	Histologisches Bild und perineurale Invasion	55
4.2.6	Therapie	58
4.2.6.1	<i>Resektionsstatus</i>	59
4.2.6.2	<i>Adjuvante Radiotherapie</i>	61
4.2.6.3	<i>Chemotherapie</i>	64
4.2.7	Krankheitsverlauf im Beobachtungszeitraum	66
4.2.7.1	<i>Lokaler Progress und Lokalrezidive</i>	66
4.2.7.2	<i>Fernmetastasen</i>	68
4.2.7.3	<i>Lymphknotenbefall</i>	74
4.2.7.4	<i>Adenoidzystisches Karzinom im heterotopen Speicheldrüsengewebe des zervikalen Lymphknotens</i>	76
4.3	Überlebenszeitanalyse und Tumorstatus	79
4.3.1	Gesamtüberleben, tumorfreies Überleben und Tumorstatus	79
4.4	Prognostische Bedeutung immunhistochemischer Marker	82
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	88
6	LITERATURVERZEICHNIS	91
7	ANHANG	106
7.1	Tabellenverzeichnis	106
7.2	Datenerfassungsbogen	109
7.3	Abkürzungsverzeichnis	112
7.4	Danksagung	113
7.5	Akademische Lehrer	114

1 Einleitung

Maligne Speicheldrüsentumoren stellen mit einem Anteil von unter 0,3% an allen bösartigen Neubildungen eine kleine Gruppe von Karzinomen dar [Eneroth, 1976]. Die Inzidenz des adenoidzystischen Karzinoms in der Gesamtheit aller Malignome im Kopf-Hals-Bereich liegt meist unter 1% [Matsuba et al., 1986]. Die Häufigkeit dieser Tumorentität innerhalb aller bösartigen Speicheldrüsenerkrankungen schwankt je nach Register um 10-20% [Spiro et al., 1979; Brown, 1999]. Während das adenoidzystische Karzinom, ausgehend von diesen Grundgesamtheiten, einen eher seltenen Tumor darstellt, ist es bei Malignomen der kleinen Speicheldrüsen mit bis zu 60%, der Glandula submandibularis und sublingualis mit teilweise weit über 30% eine der häufigsten bösartigen Neubildungen [Conley und Casler, 1991; Seifert, 1996; Pinkston und Cole, 1999]. Die oftmals verschiedenen epidemiologischen Angaben zur Inzidenz der Speicheldrüsenmalignome machen eine präzise Festlegung schwierig. Die unterschiedlichen Angaben zur Inzidenz ergeben sich hauptsächlich aufgrund einer speziellen Selektion des Patientenkollektivs in die entsprechenden Kliniken und Tumorregister, sowie aus geographischen Differenzen [Seifert, 1996].

Das adenoidzystische Karzinom ist ein epithelialer langsam progressiv wachsender Tumor, der sich entlang von Gefäßen und Nervenscheiden im angrenzenden Gewebe ausbreitet. Charakteristisch für diese Tumorentität ist ein prolongierter klinischer Verlauf mit multiplen, hartnäckigen Lokalrezidiven sowie Fernmetastasen [Conley und Dingman, 1974]. Das Auftreten von Fernmetastasen, vorwiegend in der Lunge, wird oft erst nach längerer Krankheitsdauer und wesentlich häufiger als eine lymphogene Metastasierung beobachtet [Conley und Casler, 1991; Kim et al., 1994; Prokopakis et al., 1999]. Der auf lange Sicht bösartige klinische Verlauf mit Lokalrezidiven, Tumorprogressen und Fernmetastasen [Seaver und Kuehn, 1979; Koka et al., 1989; Conley und Casler, 1991] steht im Gegensatz zum histologisch eher gutartig erscheinenden Bild und zur häufig langen Überlebenszeit der Patienten. Die Überlebensraten sind nach 5 Jahren mit 70%, nach 10 Jahren mit 40% und nach 15 Jahren mit 25% im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen relativ hoch [Spiro und Huvos, 1992].

Fernmetastasen stellen im Verlauf dieser Erkrankung mit Raten von bis zu 37-52% ein beträchtliches Problem dar [Matsuba et al., 1986; Garden et al., 1995]. Bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten entwickeln sich Fernmetastasen trotz intensiver Therapie an der Primärtumorlokalisation und unabhängig von lokaler Tumorkontrolle [Matsuba et al., 1986]. Die krankheitsspezifischen 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten bei Patienten mit Fernmetastasen sind mit 76% und 48% signifikant schlechter als bei Patienten ohne Fernmetastasen mit 88% und 72% [Sung et al., 2003].

Das adenoidzystische Karzinom nimmt innerhalb der Neoplasien eine Sonderstellung ein und wurde nicht ohne Grund mehrfach als „Wolf im Schafspelz“ bezeichnet [Naumann, 1958; Miehke, 1985]. Conley beschrieb das adenoidzystische Karzinom als einen der am meisten biologisch destruktiven und unvorhersehbaren Tumoren im Kopf-Hals-Bereich [Conley und Dingman, 1974]. Bezogen auf ein suffizientes Therapiemanagement des adenoidzystischen Karzinoms ist die Literatur bis heute von Kontroversen geprägt. Im Mittelpunkt der Behandlung steht nach Möglichkeit eine Resektion im Gesunden, die trotz kritischer Beiträge bezüglich der notwendigen Radikalität [Seifert et al., 1984; Koka et al., 1989] die wichtigste Bedingung für realistische Heilungschancen darstellt [Perzin et al., 1978; Spiro et al., 1979; Khan et al., 2001]. Sekundär kann nach heutigem Kenntnisstand unter Anwendung von adjuvanter Radiotherapie im Anschluss an eine chirurgische Exzision die lokale Tumorfreiheit deutlich verbessert werden, bisher jedoch ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten [Matsuba et al., 1986; Kim et al., 1994].

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die detaillierte Charakterisierung und Evaluation der Überlebenszeiträume und möglicher klinisch-pathologischer Einflussfaktoren wie Tumorgröße und -ausbreitung, Resektionsstatus, Therapieart, histologische Merkmale und die Fernmetastasierung bei Patienten mit adenoidzystischem Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches. Insbesondere vor dem Hintergrund der uneinheitlichen, sowie oft widersprüchlichen Literaturinhalte wurde in der vorliegenden Untersuchung vergleichend die prognostische Wertigkeit dieser Einflussfaktoren im vorliegenden Kollektiv sowie für das weitere Verständnis des Tumorverhaltens analysiert. Weiterhin wurde betrachtet, ob sich im Rahmen der Prüfung prognostischer Parameter ein Ausblick auf eine mögliche Einteilung in Risikogruppen, therapeutische Konsequenzen sowie auf ein sinnvolles Nachsorgemanagement ergeben könnte.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. J.A. Werner) befanden sich im Zeitraum vom 03.05.1973 bis zum 01.03.2005 insgesamt 44 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der Kopf-Hals-Region in Behandlung. Unter der Bedingung einer sicheren histologischen Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms, Vollständigkeit der Dokumentation sowie des ausreichend vorhandenen, zur histologischen Nachuntersuchung geeigneten Materials, gelangten in der vorliegenden Arbeit die Daten und die jeweiligen histologischen Schnitte von 35 Patienten zur Auswertung. Von den neun in den Untersuchungen nicht berücksichtigten Patienten wurden acht Patienten wegen mangelnden histologischen Materials, initial falsch gestellter Diagnose oder aufgrund lückenhafter klinischer Folgedaten ausgeschlossen.

Gesondert hervorzuheben ist ein ebenfalls aus jeglichen Berechnungen ausgeschlossener Fall, bei welchem initial Tumorgewebe eines adenoidzystischen Karzinoms in einem zervikalen Lymphknoten festgestellt wurde. Aufgrund langfristig ergebnisloser Primärtumorsuche wurde die Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms im heterotopen Speicheldrüsengewebe des zervikalen Lymphknotens gestellt. Eine ausführliche Darstellung dieses Sonderfalles erfolgt aus inhaltlichen und didaktischen Gründen separat und zusammenhängend im Ergebnisteil unter 3.9 und im Diskussionsteil unter 4.2.7.4.

2.2 Erhebung klinischer Daten

Für die Untersuchung klinischer Daten erfolgte eine retrospektive Datenerfassung aus archivierten Patientenakten anhand eines Erfassungsbogens (Abschnitt 7.2). In dem Zusammenhang waren für die vorliegende Arbeit, neben Alter und Geschlecht der Patienten, eine Reihe klinischer und histologischer Daten von Bedeutung. Die aus den Krankenakten entnommenen Angaben wurden durch Daten aus Nachuntersuchungen in der klinikeigenen Nachsorgesprechstunde für Tumorpatienten komplettiert.

In dem Bemühen um möglichst lückenlose Krankheitsverläufe wurden zusätzlich betreuende ärztliche Kollegen sowie Angehörige schriftlich und persönlich kontaktiert. Die hierbei erteilten Auskünfte wurden mit Einverständnis der Befragten zur Ergänzung der Krankengeschichte genutzt. In einigen Fällen erwies sich eine Befragung des entsprechenden Meldeamtes als hilfreich zur Vervollständigung fehlender Angaben. Im Folgenden werden die mit Hilfe des Erfassungsbogens beschriebenen Kategorien aufgeführt und charakterisiert.

Im Rahmen der initialen Diagnostik erfolgte anamnestisch die Feststellung der Tumorsymptomatik sowie konsekutiv der Tumorlokalisation. Neben der Tumordiagnose wurden die vom Patienten wahrgenommenen tumorassoziierten Symptome und die Dauer ihres Bestehens bis zur Diagnose dokumentiert (anamnestisches Intervall). Es handelte sich hierbei in erster Linie um HNO-spezifische sowie allgemeine Symptome, die den Patienten auffielen und sie zum Arztbesuch veranlassten. Die Erstdiagnose erfolgte nicht bei allen Patienten an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg. Bei 5 Patienten bestand bereits vor der ersten Vorstellung in der Universitätsklinik die histologische Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms.

Die Lokalisationsdiagnostik bestand bei der Erstuntersuchung zunächst aus einer Definition des Tumorareals und der Tumorgöße durch Inspektion, Palpation, Endoskopie und Sonographie. Weitere Bildgebung zur Bestimmung von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors oder zur Bestätigung vorangehender Befunde bestand aus einer Röntgenuntersuchung des Schädels, einer CT oder einer MRT der Kopf-Hals-Region. Die endgültige Sicherung der Tumorentität erfolgte durch die histologische Untersuchung mindestens einer Probeexzision mit entsprechender Festlegung der Tumorerst diagnose zum Datum des histologischen Befundes.

Anhand der schriftlich dokumentierten Angaben zur makroskopisch-klinischen Tumorausdehnung erfolgte eine Bestimmung oder Reklassifikation des T-Stadiums. Insbesondere die Befunde der bildgebenden Diagnostik und sorgfältig dokumentierte Operationberichte lieferten umfangreiches Material zu dieser Evaluation.

Die Karzinome der großen Speicheldrüsen wurden anhand der aktuellen, international anerkannten TNM-Tumorklassifikationskriterien maligner Tumoren der UICC (Union International Contré le Cancer) eingeteilt [Wittekind et al., 2005] (Abschnitt 7.1). Für Tumoren der kleinen Speicheldrüsen wurden entsprechend ihrer Lokalisation Klassifikationskriterien für Plattenepithelkarzinome herangezogen [Brown, 1999]. In insgesamt 32 Fällen erfolgte eine Zuordnung zu entsprechenden Kategorien, in den drei Fällen adenoidzystischer Karzinome trachealer Lokalisation konnte keine T-Klassifikation vorgenommen werden, da für diese Tumorlokalisation zurzeit noch keine anerkannten Klassifikationskriterien existieren.

Zur Beurteilung des initialen, klinischen Lymphknotenstatus (N-Stadium) erfolgte neben der Inspektion und Palpation die sonographische Beurteilung der Halsweichteile. In Einzelfällen konnte der Lymphknotenstatus durch eine CT gesichert werden. Die Lymphknotenmetastasierung wurde in den meisten Fällen zytologisch oder mit Hilfe histologischer Befundung der Neck dissection Präparate festgestellt.

Im Rahmen der initialen Staging-Untersuchungen erfolgte in den meisten Fällen auch eine Fernmetastasensuche. Auffällig war, dass zu den häufigsten Untersuchungsmethoden in vielen länger zurückliegenden Fällen routinemäßig nur der Röntgen-Thorax zur Metastasensuche in der Lunge gehörte. Weitere in der Routine verwendete Diagnostik bestand in der Sonographie des Abdomens und der Skelettszintigraphie. In einigen Fällen erfolgte eine Thorax- und/ oder Abdomen-CT.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden die Therapiearten und Therapieverläufe dokumentiert und analysiert. Unter anderem wurde zur allgemeinen Charakterisierung des Therapieerfolges nach einer Strahlen- und/oder Chemotherapie wenn möglich, der Begriff der Remission verwendet. Eine Vollremission nach einer adjuvanten oder alleinigen Radio(chemo)therapie lag vor, wenn für mindestens einen Monat klinisch kein Anhalt für persistierenden oder erneuten Tumorbefall bestand. Von einer Teilremission wurde ausgegangen, wenn, bezogen auf den größten Tumordurchmesser, lediglich ein Tumorrückgang um mindestens 50% der ursprünglichen Tumormasse zu verzeichnen war [Neal und Hoskin, 2003].

Bei Durchführung einer Tumoresektion kam ebenfalls die pathologische Beurteilung von Schnittträgern der Operationspräparate zur Auswertung. Die Ergebnisse wurden analog der üblichen Form in die Status R0, R1 und R2 eingeteilt. Als R0 wurde die Resektion im Gesunden beschrieben, während im Falle eines R1-Status die Schnittträger mikroskopisch vom Tumor befallen waren. Eine R2-Resektion lag vor, wenn makroskopisch sichtbare Tumorreste in situ belassen wurden.

Zu den wichtigen Angaben, die nach Initialtherapie den weiteren Krankheitsverlauf charakterisieren, gehörten die lokale Tumorkontrolle und die Fernmetastasierung. Das Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle war durch eine klinisch begründete, wenn auch möglicherweise nur vorübergehende Tumorfreiheit gekennzeichnet. Als Rezidiv galt ein Wiederauftreten des adenoidzystischen Karzinoms an der Primärlokalisation nach initialer Therapie und R0-Resektion oder Vollremission.

Zur Beurteilung der lokalen Tumorkontrolle gehörte auch die Betrachtung des Lymphknotenstatus im Verlauf. Das Staging in der Nachsorge beinhaltete, neben einer routinemäßig durchgeführten HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung, die Inspektion und Palpation der ursprünglich vom Tumor betroffenen Region und des Halses. Eine endoskopische Untersuchung der Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege sowie bildgebende Verfahren wie Röntgenuntersuchungen und die CT von Kopf und Hals ergänzten in einigen Fällen das Staging. In die statistischen Berechnungen zur lokalen Kontrolle konnten die Angaben zu 31 Patienten, die nach Therapie initial als klinisch tumorfrei galten, eingeschlossen werden. Die verbleibenden 4 Patienten erreichten ohne Therapie (n=2) oder nach unzureichend wirksamer Therapie (n=2) klinisch initial keine lokale Tumorfreiheit.

Die Ermittlung aller relevanten Zeitintervalle, wie die Berechnung des Alters zum Zeitpunkt der Erkrankung, des Beobachtungszeitraums, des tumorfreien Intervalls oder des Überlebenszeitraums, orientierte sich stets am Zeitpunkt der Erstdiagnose. Der Beobachtungszeitraum beschreibt die Zeit zwischen Erstdiagnose der Erkrankung bis zur letzten Information über den Krankheitsstatus des Patienten. Endpunkt des Beobachtungszeitraums war die letzte aktuelle Information über den Krankheitsverlauf des Patienten, definiert durch das Ende der Erhebung (Stichtag 01.03.2005) oder den Tod des Patienten.

Das tumorfreie Intervall stellte die Grundlage zur Schätzung der tumorfreien Überlebensraten nach der Methode von Kaplan-Meier dar [Kaplan und Meier, 1958; Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1996]. Dieses Intervall definiert den Zeitraum ab initial erfolgreicher Primärtherapie des Patienten bis zum Wiederauftreten des adenoidzystischen Karzinoms in Form eines lokalen, regionären (Einbeziehung der Lymphknoten) oder hämatogenen Befalls (Fernmetastasen). Als Endpunkt für das tumorfreie Intervall wurde der Eintritt des Rezidivereignisses oder Progresses, und in zensierter Form des Todes des Patienten, oder das Ende der Studie festgelegt. Bei mehreren Progressen oder Rezidiven bildete das erste Ereignis die Grundlage für die Berechnungen. Hierzu konnten die Daten von 30 Patienten eingeschlossen werden. In den verbleibenden 5 Fällen wurde entweder keine Therapie durchgeführt (n=2), keine lokale Remission (n=2) oder keine Remission der Lungenmetastasen erreicht (n=1).

Das fernmetastasenfreie Intervall umfasste den Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Primärtumors und der Diagnose von Fernmetastasen. Bei Mehrfachmetastasierung in mehreren Regionen mit Diagnose zu verschiedenen Zeitpunkten wurde die Erstdiagnose der Fernmetastasierung nach den zuerst aufgetretenen Metastasen datiert.

Das Gesamtüberleben beschreibt den Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des Tumors und dem Datum des Versterbens des Patienten oder dem Ende der Studie (Stichtag 01.03.2005). Es konnte für alle 35 Patienten ein Endpunkt definiert und die Jahresüberlebensraten nach Kaplan-Meier ermittelt werden.

Im Rahmen der Erhebung zum Versterben und Überleben der Patienten wurden Daten zum Erkrankungsstatus am Todeszeitpunkt oder am Ende der Studie (Stichtag 01.03.2005) erhoben (outcome). Die Ausprägung dieser Kategorie gliedert sich in 4 Kategorien: 1. Patient ist am adenoidzystischen Karzinom verstorben, 2. Patient ist aus anderen Gründen verstorben, 3. Patient lebt mit manifestem adenoidzystischen Karzinom, 4. Patient lebt ohne Anhalt eines adenoidzystischen Karzinoms. Hierzu wurde zur Einstufung in diese Kategorien für 32 Patienten die Todesursache ermittelt. Für 3 Patienten konnte bei bekanntem Todesdatum die Todesursache nicht eindeutig definiert werden.

2.3 Histologie und Immunhistochemie

2.3.1 Gewebeproben

Das Untersuchungsmaterial bestand ausschließlich aus Gewebeproben von Patienten aus dem genannten Patientenkollektiv. Insgesamt konnten Proben der 35 Patienten für alle histologischen Untersuchungen verwertet werden. Es wurden nur die Proben weiterführend untersucht, welche histologisch eindeutig als adenoidzystische Karzinome identifiziert werden konnten. Hierbei wurden zwei ursprünglich fälschlicherweise als adenoidzystische Karzinome deklarierte Tumoren gesichert und ausgeschlossen. Die Verfügbarkeit von Daten zum klinischen Verlauf definierte ebenfalls den Einschluss von Proben in die Untersuchung. Die aus Operationspräparaten oder ausreichend großen Probeexzisionen gewonnenen Gewebeschnitte wurden sowohl histologisch, als auch immunhistochemisch aufgearbeitet. Verwendung fanden in allen Fällen in 4-prozentigem Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Gewebeproben. Die Gewebeproben stammten in erster Linie aus dem pathologischen Archiv der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, ein weiterer Teil des archivierten Tumormaterials wurde freundlicherweise vom Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. R. Moll) bereitgestellt.

2.3.2 Histologische Untersuchungen

Zur Beurteilung der konventionellen Histologie wurden Hämatoxylin-Eosin (H.E.) und Giemsa gefärbte Schnittpräparate angefertigt. Nach lichtmikroskopischer Überprüfung sämtlicher Tumordiagnosen anhand der Schnitte erfolgte eine Beurteilung der histologischen Differenzierung. Die Subtypen wurden anhand der WHO-Klassifikation in die Kategorien des tubulären, cribriformen und soliden Wachstumstyps eingeordnet [Seifert et al., 1990]. Bei Mischformen wurde der jeweils überwiegende Anteil der Klassifikation zugrunde gelegt. Weiterführend wurde die perineurale Invasion anhand der Schnitte überprüft.

Da die Beurteilung der perineuralen Invasion eine Betrachtung des Nervenverlaufs innerhalb einer ausreichend großen Primärtumorsektion im Ganzen voraussetzt, ist nur die Bewertung von Gewebeschnitten aus entsprechenden Operationspräparaten aussagekräftig. Insgesamt war hier daher die Beurteilung von 30 Patienten möglich, bei 5 (14,3%) Patienten konnte die perineurale Invasion aus dem o.g. Grund nicht beurteilt werden.

2.3.3 Immunhistochemische Untersuchungen

2.3.3.1 Erstellung und Vorbereitung der Schnittpräparate

Zur Herstellung der Gewebeschnitte im Rahmen der immunhistochemischen Untersuchungen nach der Strept-ABC-Methode, wurden jeweils 5 µm dünne Schnitte von in 4-prozentigem Formalin fixierten und paraffineingebetteten Gewebeproben am Mikrotom angefertigt und nach Entspannung in einem Wasserbad bei 37°C auf Poly-L-Lysin beschichtete Objektträger (Sigma) aufgezogen. Vor dem Färbevorgang wurden die Präparate zum Trocknen über Nacht bei 40°C im Brutschrank inkubiert. Zur Entparaffinierung wurden sie für 30 Minuten in Roti-Histol® (Carl Roth GmbH, Karlsruhe) inkubiert und 25 Minuten in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert (100-, 96- und 70% Ethanollösung).

Zur Blockierung der endogenen Peroxidasen wurden die Schnitte für die Dauer von 30 Minuten in eine Lösung aus 6 ml 30% Wasserstoffperoxid und 200 ml Methanol (Riedel-de-Haen, Seelze) eingebracht. Nach gründlichem Spülen mit Aqua dest. erfolgte das Vorwärmen der in Aqua dest. eingelegten Präparate bei 37°C im Wasserbad. Um das Antigen zu demaskieren, wurden die Schnitte mit einem 0,01 M tri-Na-citrat-Dihydrat-Puffer (pH 6) in der Mikrowelle bei 620 Watt für insgesamt 30 Minuten gekocht und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Waschpuffer TBS (53g NaCl und 12 g Tris-Base ad 1000 ml Aqua dest., pH 7,4; 1:10 verdünnt) für mindestens 30 Minuten gespült.

Zunächst wurde zur Verhinderung unspezifischer Kollagen- und Antikörper-Reaktionen im Verhältnis 1:10 in 3% BSA-PBS (Sigma-Aldrich, Steinheim; Biochrom, Berlin) verdünntes Normalserum von der Ziege (Sigma-Aldrich, Steinheim) auf die Schnittpräparate aufgetragen. Nach Inkubation in einer feuchten Kammer für 30 Minuten und anschließendem Abnehmen der Lösung vom Präparat folgte das Auftragen des Primärantikörpers.

2.3.3.2 Strept-ABC-Methode, Antikörper und Färbung

Zum Nachweis der Galectin-3-Antikörper, wurde gering modifiziert, nach einer im Jahr 1981 beschriebenen Strept-ABC-Methode verfahren [Hsu et al., 1981]. Das Grundprinzip beruht auf der Fähigkeit des Glykoproteins Avidin bis zu vier Moleküle des Vitamins Biotin zu binden. Zur Durchführung der Färbung nach der ABC-Methode werden prinzipiell drei Reagenzien in nachstehender Reihenfolge benötigt: Primärantikörper, Sekundärantikörper und der Streptavidin-Biotin-Komplex. Der Primärantikörper bindet spezifisch an dem zu bestimmenden Antigen. Im Folgenden wird der biotinylierte Sekundärantikörper gebunden, welcher gegen das Fc-Fragment des Primärantikörpers gerichtet ist. An die Biotinkomponente des Sekundärantikörpers, der als Brückenantikörper fungiert, wird der ABC-Komplex (enzymmarkierter Streptavidin-Biotin-Komplex) über das Avidin angelagert. Das am ABC-Komplex gebundene Enzym (meist Meerettichperoxidase) setzt ein Chromogen um (Diaminobenzidinhydrochlorid=DAB), wodurch das Antigen sichtbar gemacht wird.

Diese Methode birgt, wie alle anderen indirekten immunhistochemischen Nachweisverfahren insbesondere einen Vorteil. Bei einem indirekten Nachweis erfolgt die Markierung des Antigens über zwei Schritte: die Bindung des Primärantikörpers an das Antigen sowie die Kopplung der ersten Reaktion an den enzymatischen Nachweis mit Hilfe des Brückenantikörpers. Der Vorzug dieses Verfahrens besteht also darin, dass durch die Vervielfachung der Bindestellen für das chromogenumsetzende Enzym die Signalstärke entsprechend zunimmt.

Im Vergleich dazu kommt es bei der direkten Methode nur zu einer einfachen Reaktion des unmittelbar enzymbestückten Primärantikörpers mit dem Antigen und somit zu einer deutlich schwächeren Färbereaktion.

Als Primärantikörper zur eigentlichen Galectin-3-Detektion diente ein monoklonaler Anti-human Galectin-3-IgG-Antikörper aus der Maus. Monoklonale Antikörper zeichnen sich aufgrund eines differenzierten Herstellungsprozesses durch eine starke Spezifität und eine hohe Standardisierung aus. Daraus resultiert im Gebrauch ein geringeres unspezifisches Bindungsverhalten. Nach der unter 2.3.3.1 genannten Vorbereitung der Schnittpräparate wurden pro Paraffinschnitt 100 µl des monoklonalen Anti-Galectin-3-IgG Maus-Primärantikörpers (RDI, Flanders, USA) zur Bindung aufgetragen. Der Primärantikörper wurde in einer Verdünnung von 1:100 in 2%-Magermilch-PBS (Merck, Darmstadt) verwendet. Auf die mitgeführten Negativkontrollen wurden statt des Primärantikörpers normale IgG-Maus-Antikörper (normal mouse IgG sc-2025; Fa. Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, USA) 1:100 in 2%-Magermilch-PBS verdünnt aufgetragen. Anschließend erfolgte die Inkubation der Antikörper für 15 h bei 4°C. Nach der Inkubationszeit erfolgte eine Spülung in PBS.

Als Sekundärantikörper diente ein polyklonaler Anti-Maus-IgG aus der Ziege (Dako, Denmark), im Verhältnis 1:100 in 3% BSA-PBS verdünnt. Die Schnitte wurden in einer feuchten Kammer für 30 Minuten bei Raumtemperatur mit dem Brückenantikörper inkubiert und anschließend mit PBS gewaschen. Hiernach wurde der Streptavidin-Komplex (Dako, Denmark) auf die Schnittpräparate aufgetragen. Der Streptavidin-Komplex bestand aus einer Kombination der Streptavidinlösung (20 µl) mit biotinylierter Peroxidase (20 µl), verdünnt in 1000 µl PBS (0,15 m, pH 7,4). Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten in einer feuchten Kammer wurden die Schnitte mit PBS gewaschen.

Die Entwicklung der histochemischen Färbung entsprechend dem beschriebenen Ablauf erfolgte mit einer Diaminobenzidin-Tablette (10mg) (Dako, Hamburg), verdünnt mit 18 ml TBS-Pufferlösung (pH 7,4). Dieser Lösung wurde nach Filtrieren direkt vor Gebrauch 18 µl einer 30% Wasserstoffperoxid-Lösung zugesetzt.

Je Präparat wurden 100µl der Entwicklungslösung aufgetragen und 15 Minuten lang bis zum deutlichen Sichtbarwerden einer Braunfärbung innerhalb der Präparate inkubiert. Nach fließender Wässerung mit Leitungswasser und Spülung mit Aqua dest. konnten die Präparate durch mehrmaliges Eintauchen in eine Hämalaun-Küvette mit 50 ml Hämalaun (Merck, Darmstadt) und 250 ml Aqua dest. gegengefärbt werden. Anschließend erfolgte erneut die fließende Wässerung der Schnitte mit Leitungswasser. Die gefärbten Präparate wurden zur Rehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe durch 70-, 96- und 100-% Ethanollösung gezogen. Anschließend wurden die Präparate mit Corbit-Balsam (I.Hecht, Kiel-Hassee) eingedeckt.

2.3.3.3 Auswertung der immunhistologischen Ergebnisse

Die Auswertung der immunhistochemisch gefärbten Präparate aller untersuchten 35 Patienten erfolgte jeweils unabhängig von der Evaluation klinischer Daten. Die immunhistochemischen Färbeergebnisse wurden, entsprechend der konventionellen histologischen Präparate, durch zwei Pathologen (Abschnitt 2.3.2) auf einen positiven oder negativen Ausfall der Färbung überprüft. Die Bewertung der Schnitte wurde mit einem Lichtmikroskop unter Verwendung verschiedener Messokulare bis zur 100fachen Vergrößerung vorgenommen. Als Referenzproben (mitgeführte Positivkontrollen) wurden Schnitte Ki-1 positiver anaplastischer, großzelliger Lymphome verwendet. Zusätzlich gelangten im gleichen Arbeitsgang mit dem Galectin-3-Antikörper gefärbte Gewebeproben aus nicht pathologisch veränderten Speicheldrüsen zur Ansicht. Im Einzelnen handelte es sich um Präparate aus sechs Gll. submandibulares und sechs Gll. parotis. Negativkontrollen wurden parallel zu den untersuchten Schnitten der adenoidzystischen Karzinome unter Auslassung des Primärantikörpers mitgeführt. Vor einer Auswertung der immunhistochemischen Ergebnisse wurde sichergestellt, dass die bei den Färbereihen mitgeführten Negativkontrollen keine Färbereaktion zeigten.

Zur Charakterisierung des Umfangs Galectin-3 positiver Zellen im Präparat wurde in Expression (positiv) und nicht-Expression (negativ) unterteilt. Ausschlaggebend für ein positives Färbeergebnis war ein Anteil von >5% Galectin-3 positiver Tumorzellen [Penner et al., 2002], ein negatives Ergebnis lag bei ≤5% angefärbten Zellen vor.

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Datenerfassung und deskriptive Statistik

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte rechnergestützt und anonymisiert; für die Auswertung wurde das Programm SPSS® für Windows Version 11 (SPSS GmbH Software, München) verwendet. Zunächst wurden als Teil der deskriptiven Statistik Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen und die Spannweiten für die allgemeinen und krankheitsspezifischen metrisch erfassten Variablen berechnet sowie die Häufigkeiten für Variablen eines niedrigeren Messniveaus ausgezählt.

2.4.2 Prognostische Fragestellungen

Zur Überprüfung der relevanten Fragestellungen wurden statistische Hypothesen aufgestellt. Hierbei wird zunächst davon ausgegangen, dass kein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen besteht (Nullhypothese). Solche Hypothesen sind bei Gruppenvergleichen häufig so formuliert, dass ein Ablehnen der Nullhypothese erwünscht ist. Dies stellt die Voraussetzung zur Annahme der Alternativhypothese dar, welche einen Unterschied zwischen den untersuchten Stichproben postuliert. Mit Hilfe von statistischen Tests lässt sich zur Entscheidung über aufgestellte Hypothesen das Signifikanzniveau α (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit, p-Wert) ermitteln. Dieses stellt diejenige Wahrscheinlichkeit dar, mit der man fälschlicherweise eine richtige Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese ablehnt. Demnach ist also eine möglichst kleine Fehlerwahrscheinlichkeit erwünscht. Übliche Schranken hierfür liegen bei $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde, unter Angabe der zweiseitigen Fehlerwahrscheinlichkeit, auf dem 0,05-Signifikanzniveau getestet. Alle Testentscheidungen mit p-Werten $\leq 0,05$ wurden als signifikant bezeichnet, Werte $< 0,001$ als hoch signifikant.

2.4.3 Testauswahl

Sollen vermutete Unterschiede zwischen zwei unverbundenen Stichproben auf Signifikanz getestet werden, stehen je nach Messniveau der abhängigen Variablen eine Reihe von Tests zur Verfügung, die in folgende Gruppen zusammengefasst werden können: Vier-Felder-Tests, d.h. Kontingenztafeln (Testung von Unterschieden zwischen kategorialen Merkmalen; Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exakter Test), parametrische Tests (Vergleich von Standardparametern innerhalb einer Normalverteilung; t-Test), nicht-parametrische Rang-Tests (Vergleich von Variablen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz, unabhängig von Lageparametern; Kruskal-Wallis-Test, Man-U-Whitney-Test) und nicht-parametrische Tests zum Vergleich von Überlebensraten (Log-Rank, Cox-Regression-Modell). Da für die Verwendung parametrischer Testverfahren eine Normalverteilung innerhalb der Stichproben erforderlich ist, wird diese Voraussetzung unter anderem mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Entsprechen die Daten nicht annähernd einer Normalverteilung, d.h. sind die zu vergleichenden Stichproben signifikant von einer Normalverteilung verschieden, findet dies Ausdruck in einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$. Ergibt sich aber eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p \geq 0,05$, so kann lediglich eine Normalverteilung nicht ausgeschlossen werden.

Im vorliegenden Datensatz erfüllten nicht alle der in die jeweiligen Tests eingehenden metrischen Variablen die Voraussetzung der Normalverteilung. Unter diesen Bedingungen und im Hinblick auf die Größe des untersuchten Patientenkollektivs kam die Verwendung parametrischer Tests nicht in Frage. In der Testauswahl wurde außerdem die Unabhängigkeit der vorliegenden Stichproben berücksichtigt. Eine multivariate Testanalyse konnte ebenfalls aufgrund der zu geringen Patientenzahl innerhalb der Subgruppen nicht durchgeführt werden.

2.4.4 Verwendete Testverfahren und Überlebenszeitanalyse

Je nach Fragestellung, Messniveau und Ausprägung der unabhängigen Variablen wurde im Fall von kategorialen Variablen angesichts der niedrigen Fallzahlen der sogenannte Fishers Exakte Test verwendet. Anhand der ermittelten Zeitintervalle bezüglich des Überlebens sowie der Lokalrezidiv- und Fernmetastaseninzidenz erfolgte zusätzlich eine Analyse der Überlebenszeiträume nach Kaplan-Meier sowie eine Erstellung entsprechender Überlebensdiagramme. Das Verfahren nach Kaplan-Meier berücksichtigt den Überlebenszeitraum jedes einzelnen Patienten. Diese Zeiträume sind durch ein definiertes Zielereignis limitiert. Als Zielereignis wird entweder die Mortalität selbst oder ein anderes Kriterium, welches sich auf das Überleben unter bestimmten Bedingungen bezieht, (z.B. tumorfreies Überleben) definiert. Um eine Vergleichbarkeit der jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten erkrankten Patienten zu ermöglichen, berücksichtigt das Modell parallel die individuellen Längen der Intervalle. Die Zerlegung des Beobachtungszeitraums in möglichst kleine Zeitintervalle (z.B. in die Zeiteinheit, in der die Verläufe vermerkt werden), ermöglicht für jeden Patienten die Berechnung der relativen Häufigkeit, mit welcher dieser auch das gegenwärtige Zeitintervall ohne Ereignis überlebt hat. Diese Schätzung der Rate noch ereignisfreier Patienten (kumulierte Überlebensrate) über eine bestimmte Anzahl von Zeitintervallen hinweg wird als Kaplan-Meier-Methode bezeichnet [Guggenmoos-Holzmann und Wernecke, 1996]. In die Analyse geht die Rate der Patienten ein, bei denen das Zielereignis noch nicht eingetreten ist oder bei denen über ein eventuelles Eintreten keine Informationen vorliegen. Ein Vorteil dieses Verfahrens liegt somit darin, dass zumindest ein Teil des ereignisfreien Zeitintervalls abgedeckt wird und auf dieser Grundlage eine Schätzung der Überlebensrate erfolgen kann. Auf diese Weise lässt sich der Informationsgehalt solcher Daten zur Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten berücksichtigen. Üblich und anschaulich ist eine graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit Hilfe einer Stufenfunktion. Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier besitzt zum Zeitpunkt eines jeden Ereigniseintritts einen treppenförmigen Abfall, zwischen zwei Ereignissen bleibt sie auf gleichem Niveau konstant. Analog hierzu ist auf diese Weise auch eine graphische Darstellung der Log-Rank Statistik möglich, in der unter einem bestimmten Gesichtspunkt (Expression von Galectin-3, Resektionsstatus) die Überlebenskurven zweier Stichproben auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin getestet werden können.

2.4.5 Bemerkungen zur Überlebenszeitanalyse

Bei kritischer Betrachtung der nach Kaplan-Meier ermittelten Überlebensraten sollten im Rahmen der Interpretation einige Fehlerquellen und Einschränkungen beachtet werden. Diese werden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung, aber auch in der Diskussion vorangegangener Studien, berücksichtigt. Wichtig zu wissen ist, dass es sich bei einer solchen Ermittlung von Überlebensraten um ein Schätzverfahren handelt, das aber bei korrekter Anwendung und Interpretation ein brauchbares Messinstrument darstellt. Sehr häufig stehen in retrospektiv durchgeführten Untersuchungen bei Erfassung mehrerer Jahrzehnte bestimmte Daten zur Nachsorge nicht immer vollständig zur Verfügung. Daher stellt das Einbringen einiger Patientenfälle in zensierter Form z.B. aufgrund eines vorzeitigen Todes oder vorzeitigen Ausscheidens aus der Untersuchung, oft den einzigen geeigneten Zugang zur Überlebensanalyse (in diesem Fall mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier) vorhandener Daten dar. Eine hohe Anzahl von Patienten, die in die Untersuchung als zensierte Fälle eingehen, kann dazu beitragen dass die Überlebensraten über- oder unterschätzt werden. Dieser Effekt wird in kleinen Stichproben stärker wirksam und macht es teilweise schwierig, aussagekräftige Parameter zur zentralen Tendenz, wie Median oder Mittelwert, mit sinnvollen Konfidenzintervallen zu erheben. Da im Rahmen des Schätzverfahrens mit zunehmendem Abfall der Überlebenskurve auch die Anzahl der unter Risiko stehenden Personen abnimmt, wird die Schätzung gegen Ende der Kurve zwangsläufig immer unpräziser. Dies drückt sich in einem größer werdenden Standardfehler aus. Dieser Effekt ist umso stärker, je kleiner der Umfang der Stichprobe ist.

Um die Analyse des Kollektivs adäquat abzubilden wurde in dieser Untersuchung das Konfidenzintervall angegeben (KI) und die Anzahl der zensierten Fälle in die Darstellung der kumulativen Raten einbezogen. Die Interpretation dieser und weiterer mit Hilfe des Log-Rank-Tests darstellbaren Zusammenhänge sollte vorsichtig vorgenommen werden, da die Untergruppen meist sehr klein waren.

Es ist zu beachten, dass statistisch signifikante Ergebnisse durch Störgrößen verfälscht werden können. Dies kann durch den Vergleich von Gruppen mit verschiedenen Tumorstadien oder unterschiedlichem Alter der Fall sein.

Zusätzlich unterliegen Leitlinien, Lehrmeinungen und resultierende diagnostische und therapeutische Prozeduren naturgemäß dem Wandel der Zeit und erschweren durch ihre Vielfalt die Analyse retrospektiver Daten.

Der unmittelbare Vergleich zweier Überlebenskurven ist nur dann sinnvoll, wenn in der graphischen Darstellung eine gewisse Homogenität im Verlauf beider Kurven zu beobachten ist. So kann aus einer Kurvenkonstellation mit einer anfänglichen Divergenz und nachfolgender Konvergenz oder sogar einer Überkreuzung keine Aussage abgeleitet werden. Auch hier gilt die gleiche Regel wie bei einfachen Darstellungen nach Kaplan-Meier: am Ende der Beobachtungszeit erklärt sich eine Divergenz von Kurven zum Teil durch eine Ungenauigkeit des Schätzverfahrens aufgrund minimaler Anzahl von noch unter Risiko stehenden Patienten. Oft bleibt aber die Möglichkeit einer Diskussion der graphischen Darstellung in ihrem explorativen Wert. Statistisch signifikante Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit sollten daher nicht absolut betrachtet werden, sondern vielmehr als Ausprägung starker Tendenzen gewertet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Alter und Geschlecht

Das vorliegende Patientenkollektiv umfasste insgesamt 35 am adenoidzystischen Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches erkrankte Patienten. Davon waren 21 (60%) weiblichen und 14 (40%) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 60,0 Jahre (Maximum 81,5 Jahre, Minimum 29,7 Jahre, Standardabweichung 12,3 Jahre). Das Durchschnittsalter der erkrankten Frauen lag bei 58,5 Jahren, das der Männer bei 62,2 Jahren. Die jüngste Patientin war mit 29,7 Jahren auch jüngste Person des Gesamtkollektivs. Der jüngste männliche Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 37,6 Jahre alt. Die jeweils älteste erkrankte Person war bei den Frauen 81,5 Jahre und bei den Männern 81,3 Jahre alt.

Durch Aufschlüsselung der Altersverteilung nach Lebensjahrzehnten wurde ein Altersgipfel im fünften und sechsten Dezennium erkennbar. Das hauptsächliche Diagnosealter der Patienten kumulierte mit 27 Patienten (77,1%) zwischen dem fünften und siebenten Lebensjahrzehnt. Bei 33,3% der erkrankten Frauen erfolgte die Erstdiagnose im fünften Lebensjahrzehnt. Im männlichen Kollektiv zeichnete sich der Altersgipfel mit 35,7% der Fälle im sechsten Dezennium ab.

3.1.2 Tumorlokalisation

Von den insgesamt 35 ausgewerteten Patientenfällen wiesen 11 der Patienten (31,4%) ein adenoidzystisches Karzinom der großen Speicheldrüsen auf, 22 Patienten (62,9%) waren von einem adenoidzystischen Karzinom der kleinen Speicheldrüsen betroffen. Adenoidzystische Karzinome anderer Lokalisationen fanden sich bei 2 Patienten. In einem Fall war die Gl. lacrimalis, in einem anderen die Haut der Ohrmuschel betroffen. Die Verteilung der Tumorlokalisationen im Einzelnen ist der Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.1: Tumorlokalisation der Patienten mit adenoidzystischem Karzinom (n=35)

Lokalisation	Anzahl der Patienten (%)	Anteil %
Große Speicheldrüsen	11 (100)	31,4
Gl. parotis	5 (45,5)	14,3
Gl. submandibularis	5 (45,5)	14,3
Gl. sublingualis	1 (9,1)	2,9
Kleine Speicheldrüsen, intraoral	4 (100)	11,4
Harter Gaumen	1 (25,0)	2,9
Wangenschleimhaut	2 (50,0)	5,7
Mundboden	1 (25,0)	2,9
Kleine Speicheldrüsen, extraoral	18 (100)	51,4
Kieferhöhle	2 (11,1)	5,7
Keilbeinhöhle	2 (11,1)	5,7
Nasenhaupthöhle	6 (33,3)	17,1
Hypopharynx	2 (11,1)	5,7
Larynx	3 (16,7)	8,6
Trachea	3 (16,7)	8,6
Gl. lacrimalis	1 (2,9)	2,9
Ohrmuschel	1 (2,9)	2,9

3.1.3 Primärsymptome

Insgesamt registrierten 18 Patienten (51,4%) lokale Veränderungen in Form einer umschriebenen Schwellung. In 31,4% der Fälle (13 von 35 Patienten) wurde das adenoidzystische Karzinom als langsam zunehmende, schmerzlose Schwellung wahrgenommen. Fünf Patienten (14,3%) berichteten über eine schmerzhafte Schwellung. Insgesamt klagten 11 Patienten (31,4%) über Schmerzen im Bereich der Tumorlokalisation. In vier Fällen (11,4%) manifestierte sich der Tumor initial durch regional lokalisierte Blutungen.

Weitere tumorassoziierte Beschwerden äußerten sich in 20% (n=7) der Erkrankungen in behinderter Nasenatmung sowie in Form von Dyspnoe (14,3%, 5 Patienten) bei Lokalisation des Tumors im Bereich der Nasen(neben)höhlen oder der Trachea. Bei insgesamt zwei Patienten wurde initial eine Mundastschwäche sowie eine ausgeprägte Fazialisparese in Folge eines adenoidzystischen Karzinoms der Gl. parotis festgestellt. In zwei Fällen bestanden bei Erstvorstellung Sensibilitätsstörungen im Bereich der Trigeminusäste des Gesichts aufgrund der Tumorlokalisation in Kiefer- und Keilbeinhöhle. Bei weiteren zwei Patienten kam es zu Sensibilitätsstörungen im Bereich des Unterkiefers bei adenoidzystischen Karzinomen der Gl. submandibularis. Die tumorassoziierten Beschwerden sind in Tabelle 3.2 zusammengestellt.

Tabelle 3.2: Häufigkeit und Art der Primärsymptome bei Erstdiagnose des adenoidzystischen Karzinoms (n=35)

allgemeine Symptome	Fallzahl	Prozent
Gewichtsabnahme	3	8,6
Leistungsknick	2	5,7
Nachtschweiß	1	2,8
spezielle Symptome	Fallzahl	Prozent
Schmerzlose Schwellung	13	37,1
Schmerz	9	25,7
Schmerzhafte Schwellung	5	14,3
Behinderte Nasenatmung	7	20,0
Dyspnoe	5	14,3
Blutung aus Tumorareal	4	11,4
Sensibilitätsstörung	4	11,4
Parese	2	5,7

Die adenoidzystischen Karzinome der kleinen Speicheldrüsen wiesen im Vergleich zu den Karzinomen der großen Speicheldrüsen seltener (22,7%, n=5) eine vom Patienten registrierte Schwellung im betroffenen Gebiet auf. Im Gegensatz dazu berichteten alle vom adenoidzystischen Karzinom der großen Speicheldrüsen betroffenen Patienten (100%, n=11) über eine schmerzhafte oder schmerzlose lokale Schwellung.

Entsprechend der Vielfalt der einzelnen Lokalisationen innerhalb der adenoidzystischen Karzinome der kleinen Speicheldrüsen bestand in dieser Gruppe auch eine größere Variationsbreite der Symptome. Des Weiteren fielen Symptome auf, welche meist von der Lokalisation des Tumors in den kleinen oder großen Speicheldrüsen abhängig waren: von einer Parese waren im vorliegenden Kollektiv zwei Patienten betroffen, beide in Form von Funktionsstörungen im Versorgungsgebiet des N. facialis aufgrund eines adenoidzystischen Karzinoms der Gl. parotis. Die Manifestation einer Dyspnoe im Rahmen der Tumorerkrankungen bei 5 Patienten war in vier Fällen mit einer Verlegung der Atemwege durch eine tracheale oder laryngeale Lokalisation des Tumors in kleinen Speicheldrüsen zu erklären. Blutungen im Tumorareal (n=4, 18,2%) und eine behinderte Nasenatmung (n=7, 31,8%) waren ausschließlich bei Tumoren der kleinen Speicheldrüsen zu finden. Die Verteilung der einzelnen Symptome auf die Drüsentypen ist in Tabelle 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3: Art und Verteilung der Primärsymptome bei Lokalisation des adenoidzystischen Karzinoms im Bereich der kleinen (n=22) und großen (n=11) Speicheldrüsen

allgemeine Symptome	Anzahl bei großen Speicheldrüsen	Prozent	Anzahl bei kleinen Speicheldrüsen	Prozent
Gewichtsverlust	0	0	3	13,6
Leistungsknick	0	0	2	9,1
Nachtschweiß	0	0	1	4,5
spezielle Symptome	Anzahl bei großen Speicheldrüsen	Prozent	Anzahl bei kleinen Speicheldrüsen	Prozent
Schwellung	11	100	5	22,7
Schmerz	5	45,5	4	18,2
schmerzhafte Schwellung	5	45,5	0	0
Parese	2	18,2	0	0
Sensibilitätsstörungen	2	18,2	2	9,0
Dyspnoe	1	9,1	4	18,2
Nasenatmung	0	0	7	31,8
Blutung	0	0	4	18,2

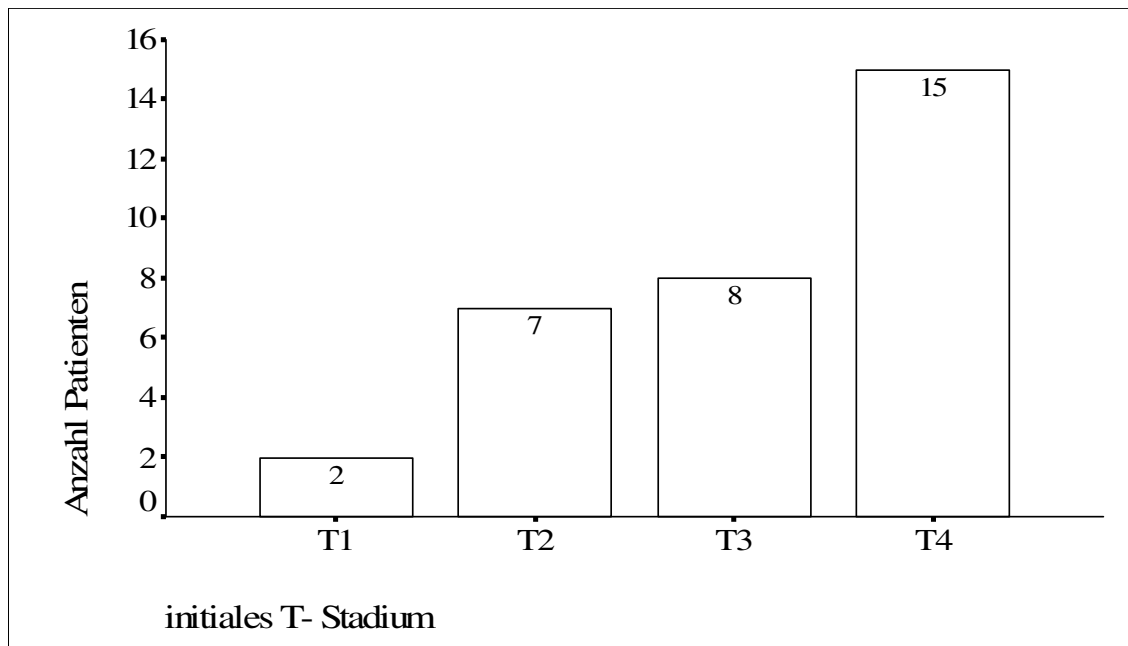
3.1.4 Symptombdauer bis zur Erstdiagnose

Der Zeitraum zwischen der ersten Wahrnehmung krankheitsbezogener Symptome durch den Patienten und der Erstdiagnose konnte in 31 Fällen aus der schriftlichen Dokumentation erhoben werden. Im Durchschnitt wurde 11,8 Monate (Standardabweichung 15,2 Monate) nach Beginn der Krankheitssymptomatik die Erstdiagnose gestellt und im Anschluss mit der Behandlung begonnen. Das kürzeste anamnestische Intervall lag bei einem Monat, das längste betrug 5 Jahre. Dieses lange Intervall bezieht sich auf eine anamnestisch berichtete Auffälligkeit an der später vom Tumor betroffenen Gl. submandibularis, wobei sich ein anfänglich kleiner Knoten unbekannter Dignität im Zeitverlauf zu einer schmerzhaften und derben Schwellung entwickelte. Erst zu diesem Zeitpunkt wurde von dieser Patientin eine Klärung des Befundes angestrebt. Über die Hälfte der Patienten (51,4%; n=18) suchte innerhalb von 6 Monaten nach Auftreten von Beschwerden den Arzt auf. Weitere 9 Patienten (25,7%) stellten sich länger als nach 6 Monaten, jedoch innerhalb des ersten Jahres zur Diagnose vor. Bei 4 Patienten (11,4%) war ein Intervall von mehr als einem Jahr zu verzeichnen, wobei auch in diesen Fällen erst die Größenzunahme bereits länger bestehender auffälliger Schwellungen die Patienten zur Arztkonsultation veranlasste. Eine Betrachtung der anamnestischen Intervalle im Hinblick auf die großen und kleinen Speicheldrüsen erbrachte bei adenoidzystischen Karzinomen der großen Speicheldrüsen im Mittel ein Intervall von 18,8 Monaten. Bei Karzinomen der kleinen Speicheldrüsen ergab sich eine mittlere Symptombdauer von 6,5 Monaten bis zur Diagnose.

3.1.5 Tumorgöße und -ausdehnung

In die Auswertung des T-Stadiums konnten 32 Patienten einbezogen werden. Den übrigen drei adenoidzystischen Karzinomen der Trachea konnte aufgrund fehlender Klassifikations-kriterien für adenoidzystische Karzinome trachealer Lokalisation kein T-Stadium zugeordnet werden. Das untersuchte Kollektiv war, wie aus Abbildung 3.1 zu entnehmen, durch einen hohen Anteil lokal weit fortgeschrittener Tumorstadien charakterisiert: 65,7% (n=23) der klassifizierten Patienten wurden den Stadien T3 bis T4 (T4a oder 4b) zugeordnet, mit T3 bei 8 Patienten und T4 bei 15 Patienten. Eine Einstufung in die Kategorien T1 und T2 erfolgte bei 9 Patienten (25,7%).

Abbildung 3.1: Verteilung der T-Stadien im Patientenkollektiv (n=32)



3.2 Histopathologische Ergebnisse

3.2.1 Histologische Ergebnisse

Nach Bestätigung der Diagnose anhand H.E. und Giemsa gefärbter Schnittpräparate erfolgte die Subtypisierung in den cribriformen, tubulären und soliden Typ sowie die Beurteilung auf Vorkommen einer perineuralen Invasion. Die Verteilung zwischen den einzelnen Subtypen war mit 13 Fällen (37,1%) für den tubulären, 10 Fällen (28,6%) für den cribriformen und mit 12 Fällen (34,3%) für den soliden Typ weitgehend ausgeglichen. Mehr als die Hälfte der Patienten wies keine perineurale Invasion auf (51,4%; n=18), der übrige Anteil von 34,3% (n=12) war von einer Infiltration der Nervenscheiden betroffen. Bei Betrachtung der Inzidenz von perineuralem Wachstum, getrennt nach Karzinomen der kleinen und der großen Speicheldrüsen, ergab sich bei den 28 anrechenbaren Patienten folgende Verteilung: innerhalb der adenoidzystischen Karzinome der großen Speicheldrüsen (n=11) waren 4 Patienten (36,4%) frei von perineuraler Infiltration, bei 7 Patienten (63,6%) war diese nachzuweisen.

Unter den Tumoren der kleinen Speicheldrüsen (n=17) lag in überwiegender Zahl der Fälle (70,6%, n=12) keine Nervenscheideninvasion vor, von einer Invasion betroffen waren 5 Patienten (29,4%). Die adenoidzystischen Karzinome der restlichen zwei Patienten, mit Lokalisation in der Gl. lacrimalis und der Haut der Ohrmuschel, wiesen keine perineurale Invasion auf. Bei Betrachtung der perineuralen Invasion in Abhängigkeit des Subtyps ergab sich bei adenoidzystischen Karzinomen vom soliden Typ im Vergleich zum tubulären Typ eine höhere Häufigkeit der perineuralen Invasion. Die Tabelle 3.4 gibt das Vorkommen der perineuralen Invasion innerhalb der Subgruppen wieder.

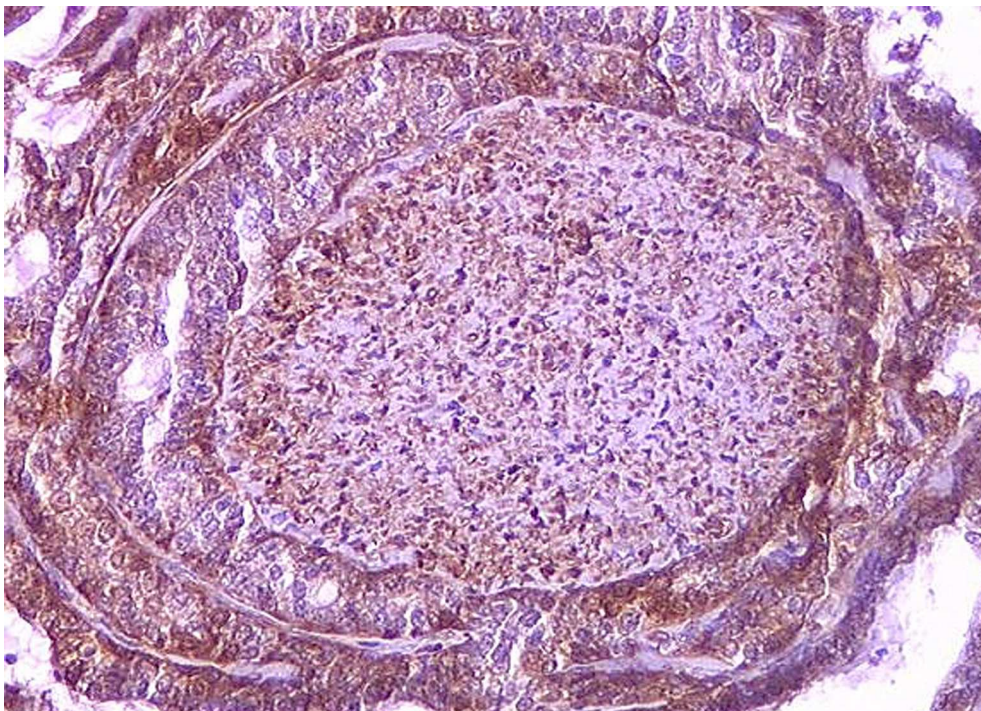
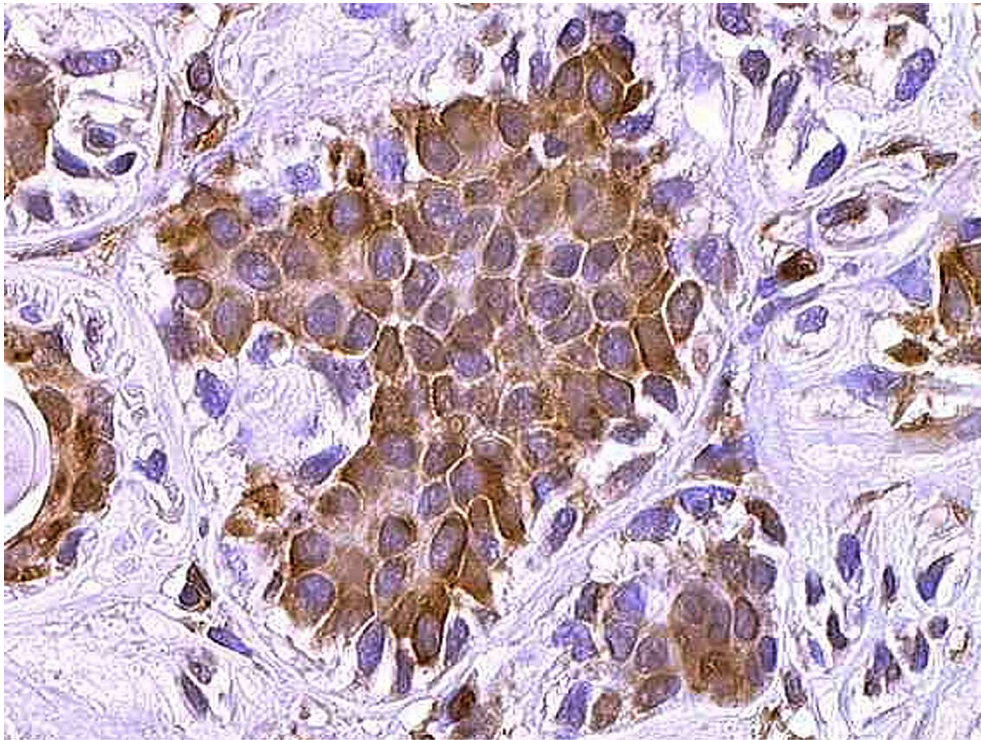
Tabelle 3.4: Perineurale Invasion unter Berücksichtigung der histologischen Subtypen (n=30)

Subtyp	perineurale Invasion	Prozent	keine perineurale Invasion	Prozent
tubulär	3	25	9	75
cribriform	3	42,9	4	57,1
solide	6	54,5	5	45,5

3.2.2 Immunhistochemische Ergebnisse

Siebzehn der 35 immunhistochemisch (48,6%) untersuchten Schnittpräparate der adenoidzystischen Karzinome wurden bei Anfärbung von >5% der Tumorzellen als positiv für Galectin-3 befundet, in 18 Fällen (51,4%) bestand bei einer Rate von $\leq 5\%$ positiver Tumorzellen ein negatives Färbeergebnis für Galectin-3. Eine moderate bis starke Reaktion des Zytoplasmas bei Galectin-3-positiven Tumorzellen konnte beobachtet werden und erschien häufig diffus und in variabler Intensität (Abb. 3.2 a). Ebenfalls bestand in einigen Fällen zusätzlich eine nukleäre Reaktion. In Nervenfasern stellte sich eine intensive Galectin-3 Immunoreaktivität dar (Abb. 3.2 b). Vergleichend hierzu wies normales, bei den Färbungen mitgeführtes nicht pathologisch verändertes Speicheldrüsengewebe der Gl. submandibularis (n=6) und der Gl. parotis (n=6) in verschiedenen Bereichen des Ausführungsgangsystems sowie in einigen Azinuszellen eine schwache zytoplasmatische Reaktion mit dem Galectin-3-Antikörper auf.

Abbildung 3.2: a) Galectin-3-Expression in soliden Anteilen des adenoidzystischen Karzinoms, 400x, b) Perineurale Invasion im Galectin-3 positiven adenoidzystischen Karzinom. Der infiltrierte Nerv zeigt ebenfalls eine Galectin-3-Immunoreaktivität, 200x.



3.3 Therapie

Dreiunddreißig von 35 Patienten aus dem vorliegenden Patientengut unterzogen sich aufgrund ihrer Tumorerkrankung einer Primärtherapie in unserer und/oder einer anderen Klinik. Einer der zwei verbleibenden Patienten lehnte eine Therapie ab, der andere verstarb vor dem Beginn therapeutischer Maßnahmen.

3.3.1 Chirurgische Therapie des Primärtumors und der zervikalen Lymphknoten

Grundsätzlich waren im vorliegend untersuchten Patientenkollektiv alle Kombinationen aus chirurgischer Resektion sowie radio- und chemotherapeutischer Intervention vertreten. Dreißig von 35 Patienten (85,7%) wurden primär chirurgisch behandelt. Hierbei erfolgte am häufigsten in 51,4% der Fälle (18 Patienten) eine rein chirurgische Therapie, gefolgt von der Kombination aus chirurgischer Resektion mit anschließender Chemotherapie in 5 Fällen (14,3%). Mit der Kombination Chirurgie und adjuvanter Strahlentherapie wurden 7 Patienten (20%) behandelt. Insgesamt drei Patienten (8,6%) wurden als inoperabel eingestuft und erhielten initial ausschließlich eine Radiotherapie. In allen drei Fällen handelte es sich um ein Karzinom der kleinen Speicheldrüsen. Insgesamt erhielten von 30 operierten Patienten 22 (73,3%) eine einzeitige Operation. Acht Patienten (26,6%) wurden nach erfolgter Primäroperation innerhalb weniger Tage mit größerer Radikalität (Nachresektion, Neck dissection) erneut operiert. Das therapeutische Vorgehen bei adenoidzystischen Karzinomen der großen Speicheldrüsen bestand zu 72,7% (8 Patienten) in chirurgischer Resektion allein, gefolgt von 18,2% (n=2) Chirurgie mit anschließender Radiotherapie und 9,1% (n=1) Chirurgie mit nachfolgender Chemotherapie. Alle 11 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der großen Speicheldrüsen erhielten eine Therapie, die in allen Fällen eine Operation beinhaltete. Davon wurden 5 Patienten aufgrund eines Tumors im Bereich der Gl. parotis operiert. In drei Fällen erfolgte hierbei eine totale, in einem eine laterale Parotidektomie. Eine Patientin erhielt initial lediglich eine Exstirpation des Tumors aus der Gl. parotis alio loco. Bei Karzinomen der Gl. submandibularis wurde in allen 5 Fällen eine Exstirpation der betroffenen Drüse vorgenommen. In einem Fall mit Ursprung des Tumors in der Gl. sublingualis erfolgte die Exstirpation der Drüse und eine Zungenteilresektion.

Bei Patienten mit Primärlokalisation in den kleinen Speicheldrüsen wurde der Tumor in nur 40,9% (n=9) der Fälle ausschließlich chirurgisch angegangen. In 22,7% (n=5) der Fälle fand im Anschluss an die Resektion eine Radiotherapie statt. Drei Patienten (13,6%) mussten sich zusätzlich zur operativen Tumorentfernung einer Chemotherapie unterziehen.

Die Patientin mit adenoidzystischem Karzinom der Gl. lacrimalis wurde nach chirurgischer Entfernung chemotherapeutisch behandelt. Eine alleinige Resektion des Karzinoms erhielt die Patientin mit Tumorlokalisation an der Ohrmuschel.

Im Rahmen der operativen Versorgung der adenoidzystischen Karzinome waren für 29 der 30 operierten Patienten Angaben zum Tumorbefall der Schnittränder verfügbar. In einem Fall (3,3%) war es auch nachträglich nicht möglich, sichere Angaben zum Resektionsstatus zu erhalten, da die Entfernung des Primärtumors im Ausland stattgefunden hatte. In 14 Fällen (46,7%) konnte nach einer Entfernung des Tumors von einer Resektion im Gesunden ausgegangen werden (R0). Ein Tumorbefall der Resektionsränder bei der Primäroperation lag bei 15 Patienten (50%) vor. Bei 14 Patienten (46,7%) handelte es sich hierbei um einen mikroskopischen Befall (R1). Bei einer weiteren Erkrankten (3,3%) mussten aufgrund einer intraoperativ festgestellten größeren Ausdehnung des adenoidzystischen Karzinoms der kleinen Speicheldrüsen makroskopisch sichtbare Tumoranteile in situ belassen werden. Hierbei wurde von einer R2-Resektion ausgegangen. Insgesamt 8 Patienten wurden nach einem initial befallenen Schnittrand innerhalb weniger Tage erneut und dann radikaler nachoperiert. Bei 6 dieser 8 Patienten konnte durch diese Nachresektionen nachträglich eine histologisch gesicherte Tumorfreiheit der Schnittränder erreicht werden. Zwei der Patienten verblieben tumorpositiv. Innerhalb der großen Speicheldrüsen musste in 63,6% der Fälle (n=7) von einer R1-Resektion ausgegangen werden, während bei den kleinen Speicheldrüsen, ausgehend von 17 primär operierten Patienten (nur 77,3% der Patienten mit Befall der kleinen Speicheldrüsen insgesamt), im Vergleich bei nur 35,3% (n=6) der Patienten eine R1- oder R2-Resektion erfolgte.

Von allen Patienten, bei denen am Operationspräparat befallene Schnittträger feststellbar waren (n=15), wurden 3 Patienten zusätzlich nachbestrahlt, während 4 Patienten eine postoperative Chemotherapie und 8 Patienten keine weitere Behandlung nach operativer Therapie erhielten.

Eine Neck dissection (n=9) oder eine einfache, gezielte Lymphknotenexstirpation (n=4) in diagnostischer wie in kurativer Absicht war in 13 Fällen (43,3%) Bestandteil der initialen chirurgischen Behandlung. Von den 9 Patienten (30%), die sich einer Neck dissection unterzogen, erhielten 4 eine radikale Neck dissection. Der Primärtumor war in diesen Fällen in der Gl. parotis, im Hypopharynx und in zwei Fällen in der Gl. submandibularis lokalisiert. Drei Patienten erhielten eine modifiziert radikale Neck dissection bei adenoidzystischem Karzinom der Gl. parotis, der Gl. submandibularis und des Hypopharynx. In zwei Fällen wurde bei einem Karzinom der Wangenschleimhaut sowie der Gl. sublingualis eine suprahyoidale Neck dissection durchgeführt.

Insgesamt bestand initial bei 4 Patienten (11,4%) der klinische Verdacht auf eine Lymphknotenbeteiligung. Zwei dieser Patienten (5,7%) erhielten eine Neck dissection bei jeweils in der Gl. parotis lokalisiertem adenoidzystischen Karzinom, wobei sich in nur einem Fall der Verdacht einer Lymphknotenbeteiligung histologisch bestätigte. Bei den zwei verbleibenden Patienten mit einem Tumor der Gl. parotis und der Gl. submandibularis wurde, trotz eines klinisch bestehenden Verdachts auf Lymphknoteninfiltration, keine Neck dissection vorgenommen. In beiden Fällen wurden jedoch drüsennahe Lymphknoten exzidiert und histologisch als befallen deklariert. Zwar gab es bei 31 Patienten (88,6%) klinisch keinen Anhalt für einen Befall der Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich, bei 7 Patienten (22,6%) aus diesem Kollektiv wurde jedoch trotzdem eine elektive Neck dissection durchgeführt. Die histopathologische Aufarbeitung ergab hierbei in zwei Fällen ein tumorpositives Ergebnis, wobei der Primärtumor in diesen Fällen jeweils in der Gl. submandibularis und im Larynx lokalisiert war. Bei 5 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der Gl. sublingualis, der Wangenschleimhaut, der Gl. parotis sowie zweimal der Gl. submandibularis, erbrachte die elektive Neck dissection keinen Tumornachweis in exzidierten Lymphknoten.

Bei den verbleibenden zwei der 31 Patienten mit einem N0-Hals wurden gezielt Lymphknoten reseziert und untersucht, jedoch nicht im Rahmen einer Neck dissection. Es handelte sich hierbei um ein adenoidzystisches Karzinom der Trachea und ein Karzinom des Larynx, wobei nur in Lymphknoten des Letzteren ein Tumorbefall nachgewiesen wurde. Bei insgesamt 22 Patienten (62,8%) mit einem klinisch bestehendem N0-Status wurden keine Lymphknoten gezielt zytologisch oder histologisch untersucht.

Die folgende Tabelle führt histologisch tumorpositive und -negative Lymphknotenbefunde auf, die in Folge einer elektiven, einer aufgrund verdächtiger Lymphknoten durchgeführten Neck dissection oder alternativ einer Lymphknotenexstirpation festgestellt wurden.

Tab. 3.5: Darstellung des Tumorbefalls exzidiierter Lymphknoten unter Berücksichtigung des initialen klinischen Lymphknotenstatus und der Ausdehnung der Lymphknotenresektion (n=13)

initialer klinischer N-Status	Ausdehnung der Lymphknotenresektion	Tumorbefall	Anzahl Patienten
N0	Neck dissection von mindestens 3 Level	positiv	2
		negativ	5
	Lymphknotenexstirpation	positiv	1
		negativ	1
N+	Neck dissection von mindestens 3 Level	positiv	1
		negativ	1
	Lymphknotenexstirpation	positiv	2
		negativ	0

N0: klinisch keine regionären Lymphknotenmetastasen

N+: klinischer Tumorbefall eines oder mehrerer regionärer Lymphknoten

Die histopathologische Aufarbeitung der Neck dissection Präparate ergab in 6 Fällen tumorpositive Lymphknoten. Hiervon lagen bei 4 Patienten Lymphknotenbefunde vor, die als klassische Metastasierung deklariert werden konnten. Eine Infiltration per continuitatem musste bei zwei Patienten festgestellt werden. Nach der erfolgreichen Therapie des Primärtumors im Bereich der Gl. submandibularis (n=1) und Gl. parotis (n=1) wiesen zwei Patienten eine späte und erstmalige Lymphknotenbeteiligung auf. Bei diesen Patienten wurde initial bei klinischem N0-Hals keine Therapie der zervikalen Lymphknoten durchgeführt.

Es liegt somit bezüglich des Lymphknotenbefalls eine Gesamtinzidenz von 22,9% (n=8) für das vorliegende Kollektiv vor. Nach Ausschluss der per continuitatem befallenen Lymphknoten beträgt die nodale Metastasierungsrate 17% (n=6). Einen Überblick über Art und Klassifikation der befallenen Lymphknoten mit zugehöriger Primärtumorlokalisation gibt Tabelle 3.6.

Tabelle 3.6: Histologisch im Verlauf gesicherter Lymphknotenbefall (n=8) der adenoidzystischen Karzinome

Patienten-Nr.	Primärtumor	initialer klinischer N-Status	histologischer N-Status
6	Hypopharynx	N0	N2b
18	Gl. submandibularis	N1	N1
20	Larynx	N0	N1
27	Gl. submandibularis	N0	Infiltration per continuitatem
29	Gl. parotis	N1	Infiltration per continuitatem
30	Hypopharynx	N1	N1
2	Gl. parotis	N0	N2b
21	Gl. submandibularis	N0	N2b

3.3.2 Radiotherapie und Chemotherapie

Nach Erstdiagnose erhielten 10 Patienten (28,6%) eine Strahlentherapie, wobei in der Mehrzahl der Fälle (n=7) die Strahlentherapie adjuvant zur chirurgischen Resektion durchgeführt wurde. In insgesamt drei Fällen wurde zusätzlich zur Strahlentherapie ein Radiosensitizer in Form von Carboplatin verabreicht. Bei der üblicherweise verwendeten Strahlenart handelte es sich um Photonen im Rahmen einer Kobalt-Strahlentherapie. Die Tabellen 3.7 und 3.8 beschreiben die Therapieform und die Effektivität der Behandlung bei diesen Patienten.

Tabelle 3.7: Übersicht zur postoperativ durchgeführten Strahlentherapie (n=7)

Pat.-Nr.	R-Status	Lokalisation	Radiotherapie (Gy)	Radio-sensitizer	Ansprechrate	Überlebens-/Tumorstatus
5	R0	Harter Gaumen	60	Keine	Vollremission	Verstorben am ACC
9	R1	Gl. submandibularis	60	Keine	Teilremission	Lebt mit ACC
17	R1	Kieferhöhle	50	Keine	Vollremission	Lebt ohne ACC
19	R1	Wangenschleimhaut	40	Keine	Keine Angaben	Verstorben am ACC
29	R2	Gl. parotis	70	Carboplatin	Keine Remission	Verstorben am ACC
30	R0	Hypopharynx	70	Carboplatin	Vollremission	Lebt mit ACC #
34	R0	Keilbeinhöhle	60	Keine	Vollremission	Lebt ohne ACC

#= bei lokaler Kontrolle mit Fernmetastasen

Tabelle 3.8: Radio(chemo)therapie bei primär inoperablen Patienten (n=3)

Pat.-Nr.	Lokalisation	Radiotherapie (Gy)	Radio-sensitizer	Ansprechrate	Überlebens-/Tumorstatus
22	Mundboden	56	Keine	Vollremission	Verstorben am ACC
23	Nasenhaupthöhle	60	Keine	Teilremission	Verstorben am ACC
25	Nasenhaupthöhle	unbekannt	Carboplatin	Vollremission	nicht am ACC verstorben

Im vorliegenden Kollektiv erhielten insgesamt 5 Patienten (14,3%) eine Chemotherapie zur Primärtherapie eines adenoidzystischen Karzinoms. In allen Fällen handelte es sich hierbei um eine adjuvante Chemotherapie nach einer Resektion (n=5). In einem dieser Fälle wurde am Ort der Primärtumorlokalisation im Hypopharynx eine Vollremission festgestellt, bei gleichzeitigem Progress der initial bereits bestehenden Fernmetastasen (s. Tabelle 3.9). Dieser Patient hatte eine Kombination aus Cisplatin, Vindesin und Etoposid erhalten. Weitere verwendete Substanzen im vorliegenden Kollektiv waren 5-Fluoruracil, Endoxan, Adriablastin, Vinblastin und Bleomycin in Kombination.

Tabelle 3.9: Übersicht zur adjuvant durchgeführten Chemotherapie im Rahmen der Primärtherapie (n=5)

Pat.-Nr.	Resektions-status	Lokalisation	Initiales Ansprechen	Überlebens-und Tumorstatus
12	R1	Trachea	Teilremission	Verstorben am ACC
14	R1	Gl. lacrimalis	Nicht bekannt	Verstorben am ACC
15	R2	NHH	Nicht bekannt	Verstorben am ACC
18	R1	Gl. submandibularis	Teilremission	Verstorben am ACC
6	R0	Hypopharynx	Vollremission lokal, Progress der Metastasen	Verstorben am ACC

3.4 Lokale Tumorkontrolle und -progress

Eine Evaluation bezüglich der lokalen Tumorkontrolle nach initial erfolgter Therapie mit zumindest vorübergehender Remission, d.h. initialer klinischer Tumorfreiheit, konnte bei insgesamt 31 von 35 Patienten (88,6%) vorgenommen werden. Die 4 verbleibenden Patienten (11,4%) erhielten entweder keine Therapie (n=2; 5,7%) oder zeigten trotz der erfolgten Primärtherapie keine Remission (n=2; 5,7%). Bei 18 Patienten (58,1%) wurde bis zum Ende der Beobachtungsperiode kein Tumorprogress oder Lokalrezidiv gesichert.

Bei Betrachtung der Gruppe von Patienten, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums eine lokale Kontrolle aufwiesen, ergab sich in 10 Fällen eine über 5-jährige Beobachtungszeit (55,5%). Davon blieben 8 Patienten (44,4%) für einen Zeitraum von über 10 Jahren tumorfrei. Dagegen wurde bei 13 Patienten (41,9%) nach initialer Therapie und klinischer Tumorfreiheit keine dauerhafte lokale Tumorkontrolle erreicht. Von einem Lokalrezidiv im engeren Sinne konnte innerhalb der Gruppe mit mangelnder lokaler Kontrolle (n=13) nur in drei Fällen gesprochen werden, da nur bei diesen drei Patienten initial von einer Vollremission nach einer primären Strahlentherapie oder einer R0-Resektion ausgegangen werden konnte.

Der lokale Tumorprogress trat bei 9 Patienten (69,2%) binnen der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose auf. Ein Patient erlitt einen Progress zwischen dem zweiten und 5. Jahr nach Therapie. Von einem Tumorprogress im Zeitraum zwischen 5 und 10 Jahren Tumorfreiheit waren zwei weitere Patienten (15,4%) betroffen. Ein weiterer Patient hatte einen Tumorprogress zum Zeitpunkt von 11,9 Jahren nach Erstdiagnose. Die Patienten dieser Gruppe erhielten in 7 Fällen eine chirurgische Therapie des Tumors in Kombination mit einer Radio(chemo)therapie. Weitere 5 Patienten wurden durch alleinige Strahlen- oder Chemotherapie behandelt. In allen Chemotherapien kamen platinhaltige Substanzen zur Anwendung. Weitere in Kombination applizierte Chemotherapeutika waren Methotrexat, Velcade sowie Bleomycin, 5-Fluoruracil und 5-Fluoruracil mit Leukovorin.

Bei einer Patientin mit einem Ohrmuschelkarzinom kam es nach initialer R1-Resektion nach rund 1,5 Jahren zum lokalen Tumorprogress. Nach einer erneuten Resektion dieses Befundes im Gesunden war die Patientin bis zum Stichtag komplett rezidiv- und tumorfrei. Alle anderen Patienten mit Tumorprogress oder -rezidiv verstarben tumorbedingt und unabhängig von der durchgeführten Therapie.

Bei Überprüfung von Einflussfaktoren auf die lokale Tumorkontrolle wurde ausgehend von allen operierten Patienten mit bekanntem Resektionsstatus und mit nachfolgend ausreichender lokaler Tumorkontrolle (n=28) die Bedeutung des Resektionsstatus bestätigt. In der Gruppe ohne Lokalrezidiv oder -progress (n=14) hatte die Mehrheit der Patienten eine R0-Resektion (92,9%; n=13) und nur ein Patient eine R1-Resektion (7,1%; n=1). Patienten mit Lokalrezidiv oder -progress dagegen (n=14) wiesen mehrheitlich 71% (n=10) einen Befall der Schnittränder auf, wobei für 4 Patienten (28,6%) ein tumorfreier Rand berichtet wurde. Dieser Unterschied erreichte im Fishers Exakten Test statistische Signifikanz ($p=0,001$).

3.5 Fernmetastasen

Eine Fernmetastasensuche wurde meist initial bei Erstvorstellung, mindestens aber im weiteren Verlauf der Erkrankung mehrfach durchgeführt. Die Diagnose von Fernmetastasen, insbesondere im Bereich der Lunge, erfolgte durch mindestens einen Röntgen-Thorax, in drei Fällen gab es eine Verifizierung durch eine CT-Thorax. Bei drei Patienten lag zu Beginn der Erkrankung keine Information über eine mögliche (pulmonale) Metastasierung in Form eines Röntgen-Thorax vor. Dieser war in 13 Fällen als alleiniges Kontrollinstrument dokumentiert. Insgesamt wurde jedoch in 21 Fällen am Anfang der Erkrankung oder im weiteren Verlauf eine Fernmetastasierung auch durch ein CT-Thorax und/oder andere diagnostische Mittel ausgeschlossen oder bestätigt. Der Einsatz anderer diagnostischer Hilfsmittel zur Erfassung einer hämatogenen Streuung variierte im Einzelfall hierbei stark.

Die zusätzlich eingesetzte Diagnostik bestand meistens in einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens und in einer Knochenszintigraphie. In einigen Fällen wurden auch CT-Aufnahmen des Abdomens sowie in Einzelfällen eine MRT durchgeführt.

Insgesamt wurde in 9 Fällen (25,7%) eine Fernmetastasierung nachgewiesen, davon in 8 Fällen ein Lungenbefall. Bei 4 der 9 Patienten (44,4%) waren multiple Metastasen zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei nur einem Patienten eine Fernmetastasierung im Bereich der Lunge vor. Der zugrundeliegende Tumor befand sich im Hypopharynx (Tabelle 3.10). Die restlichen 8 Patienten entwickelten, bei initial dokumentiertem M0-Status, ihre Fernmetastasen im Zeitraum nach der Primärtherapie.

Dreizehn Patienten (37,1%) blieben im Verlauf der Beobachtungszeit frei von Lungenmetastasen, wobei in allen Fällen eine Verifizierung durch einen Röntgen-Thorax und in 10 Fällen durch eine CT des Thorax vorlag. Weitere 13 Patienten (37,1%) wiesen im Rahmen des Beobachtungszeitraums lediglich klinisch keinen Anhalt für das Bestehen einer hämatogenen Streuung auf oder wurden nicht nachuntersucht. Von einer regelmäßig dokumentierten Röntgenkontrolle des Thorax und weiteren Staginguntersuchungen im Verlauf konnte nicht in allen diesen Fällen sicher ausgegangen werden. Ein Vorliegen von Lungenmetastasen und/oder Metastasen anderer Lokalisation ist bei dieser Patientengruppe somit nicht sicher auszuschließen.

Einen Überblick über relevante klinische Daten zur hämatogenen Metastasierung im vorliegenden Kollektiv gibt die Tabelle 3.10. Die Daten zeigen eine große Spannweite bezüglich des Latenzintervalles, mit dem die Fernmetastasen nach Initialtherapie diagnostiziert wurden. Auffällig ist auch die Tatsache, dass in 66,7% der Fälle (n=6) mit Auftreten der Metastasen zeitgleich auch ein lokaler Progress oder ein Lokalrezidiv festgestellt wurde. Lediglich bei zwei Patienten bestand nach Primärtherapie und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Fernmetastasen eine lokale Tumorfreiheit.

Tabelle 3.10: Klinische Daten zur Fernmetastasierung (n=9)

Pat.-Nr.	Lokalisation des Primärtumors	Lokalisation der Fernmetastasen	Intervall zwischen Diagnose des Primärtumors und der Fernmetastasen (Jahre)
6	Hypopharynx	Lunge	0
7	Trachea	Lunge	4,4
12	Trachea	Lunge / Leber	13,6 / 16,2
13	Kieferhöhle	Lunge / Knochen	11,7 / 12
14	Gl. lacrimalis	Knochen, Leber	2,4
18	Gl. submandibularis	Lunge	0,9
21	Gl. submandibularis	Lunge	2,1
29	Gl. parotis	Lunge, Leber, Knochen	1,1
30	Hypopharynx	Lunge	4,4

Insgesamt wurden bei 8 Patienten die Fernmetastasen systemisch mit einer Chemotherapie behandelt, wie aus Tabelle 3.11 zu entnehmen ist. Davon wurde in vier Fällen chemotherapeutisch nicht nur aufgrund des hämatogenen Befalls therapiert, sondern mit den verwendeten Substanzen auch ein zeitgleich bestehender lokaler Tumorprogress behandelt. Nach der Chemotherapie konnte in 6 Fällen ein Progress der Fernmetastasierung festgestellt werden. Eine Teilremission bestand bei zwei Patienten. Die verbleibende Patientin lehnte eine Chemotherapie der Metastasen ab und erhielt lediglich eine Strahlentherapie des zeitgleich bestehenden Primärtumors.

Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose von Fernmetastasen betrug 26,6 Monate (2,2-93,3 Monate). Nur ein Patient mit Fernmetastasen in der Lunge lebt gegenwärtig bei bestehender lokaler Tumorfreiheit nach R0-Resektion eines adenoidzystischen Karzinoms des Hypopharynx. Die verbleibenden Patienten, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, sind tumorbedingt verstorben.

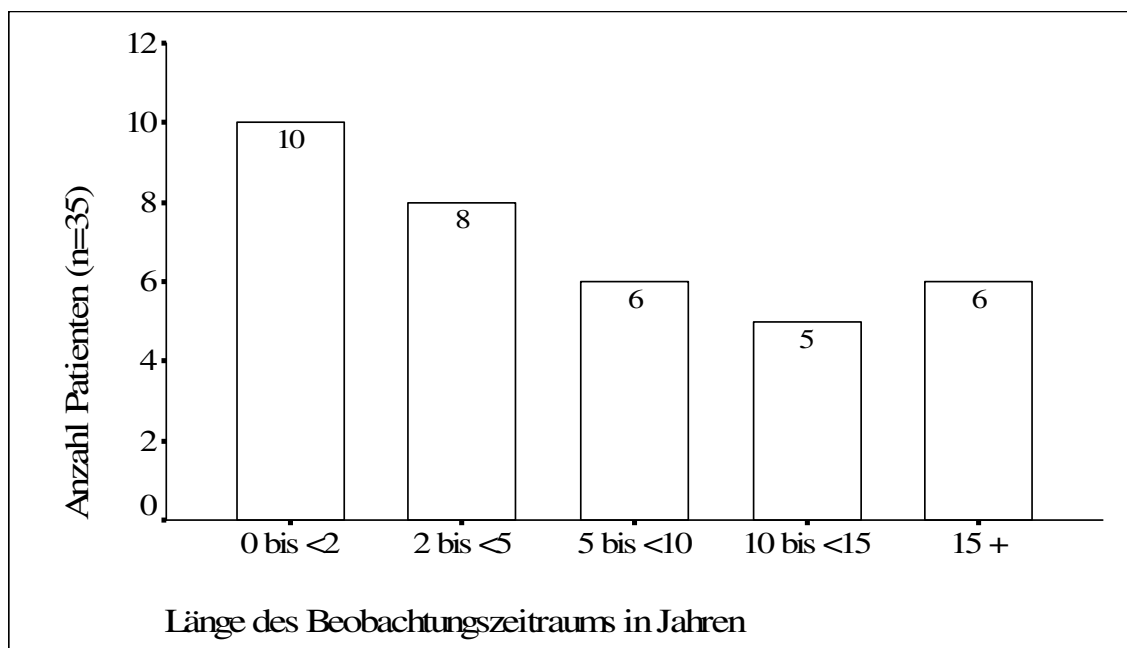
Tabelle 3.11: Darstellung der Therapie der Fernmetastasen unter Berücksichtigung der Ansprechrate und des Überlebens

Pat-Nr.	Lokalisation der Fernmetastasen	Therapie der Fernmetastasen	Ansprechrate	Überleben nach Diagnose der Fernmetastasen (Mon.)
6	Lunge	5-FU, Endoxan, Adriablastin, Vinblastin, Bleomycin	Progredienz	9,3
7	Lunge	Cisplatin, Vindesin, Etoposid	Progredienz	93,3
12	Lunge Leber	MTX	Progredienz	44,1
13	Lunge Knochen	Carboplatin, 5-FU, Leukovorin	Progredienz	30,2
14	Knochen, Leber	Chemotherapie, im Einzelnen nicht bekannt	Progredienz	9
18	Lunge	Keine Therapie der Metastasen	-	6,4
21	Lunge	Carboplatin, Vindesin, Etoposid	Teilremission	31,3
29	Lunge, Leber, Knochen	Cisplatin, 5-FU	Progredienz	2,2
30	Lunge	Cisplatin, 5-FU	Teilremission	13,2

3.6 Beobachtungszeitraum und Todesursache

Der mittlere Beobachtungszeitraum für alle Patienten betrug 90,1 Monate (0,03-300,1 Monate). Für die am Ende des Beobachtungszeitraums überlebenden Patienten ergab sich im Mittel ein Beobachtungszeitraum von 122,8 Monaten (8,8- 300,1 Monate). In dieser Gruppe bestand bei 4 Patienten ein Beobachtungszeitraum von über 8 Jahren. Die sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe mit individuellen Endpunkten (Abschnitt 1.2) begründen die zeitlich variablen Beobachtungsintervalle im vorliegenden Kollektiv, wobei für 13 Patienten ein Beobachtungszeitraum von über 8 Jahren verzeichnet werden konnte. Im folgenden Diagramm ist die Verteilung des Kollektivs auf die Beobachtungszeitintervalle zusammengefasst.

Abbildung 3.3: Darstellung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit der Beobachtungszeitintervalle (n=35)



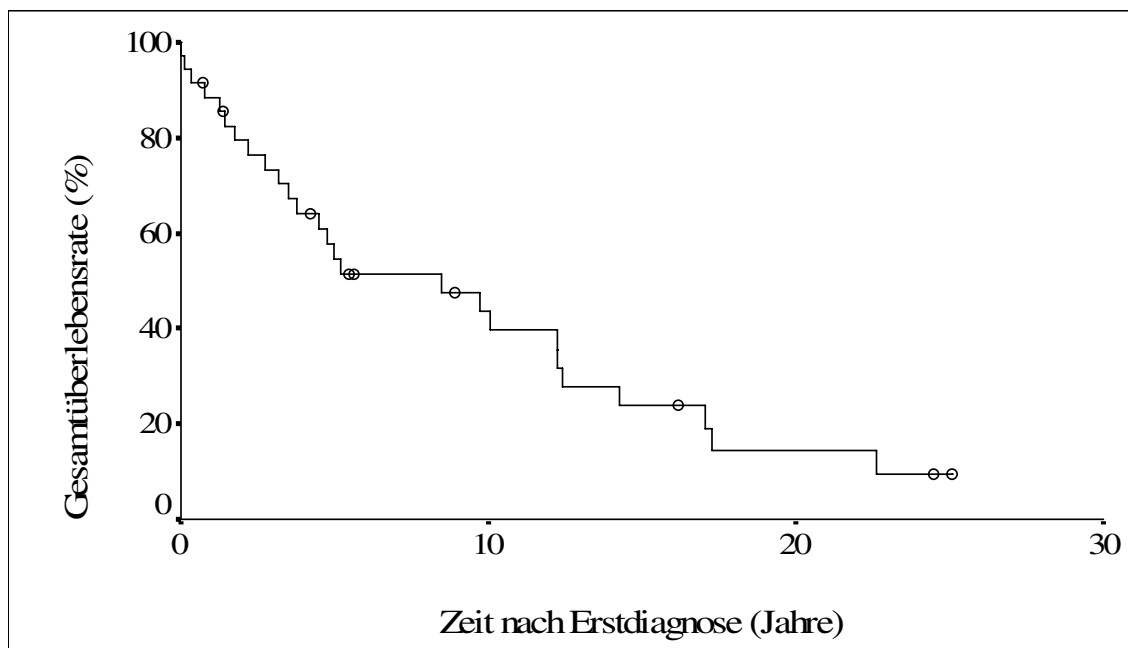
Zum Stichtag am Ende der Untersuchungen lebten 9 von 35 Patienten (25,7%). Davon überlebten 7 Patienten (20%) ohne Anhalt eines Tumorbefalls. Bei den zwei verbleibenden Patienten (5,7%) bestand zu diesem Zeitpunkt eine manifeste Tumorerkrankung. Der Großteil des Patientenkollektivs (n=26, 74,3%) war zum Ende der Erhebung verstorben.

Bei 16 Patienten (45,7%) muss das adenoidzystische Karzinom als Todesursache angenommen werden, 7 Patienten (20%) verstarben aus anderen Gründen. Ursachen für das Versterben dieser 7 Patienten waren Nierenversagen im Rahmen eines Diabetes mellitus (n=1), Herzversagen bei kardialer Vorerkrankung (n=1), ein Magenkarzinom (n=1), ein Apoplex (n=1) sowie ein Myokardinfarkt (n=2). Eine weitere Patientin verstarb an einem Ovarialkarzinom. Seitens des adenoidzystischen Karzinoms bestand in diesem Fall eine lokale Tumorfreiheit. Fernmetastasen eines adenoidzystischen Karzinoms waren ebenso bis kurz vor Versterben der Patientin nicht nachzuweisen. In drei verbleibenden Fällen war es nicht möglich, die genaue Todesursache zu eruieren.

3.7 Überlebenszeitanalyse

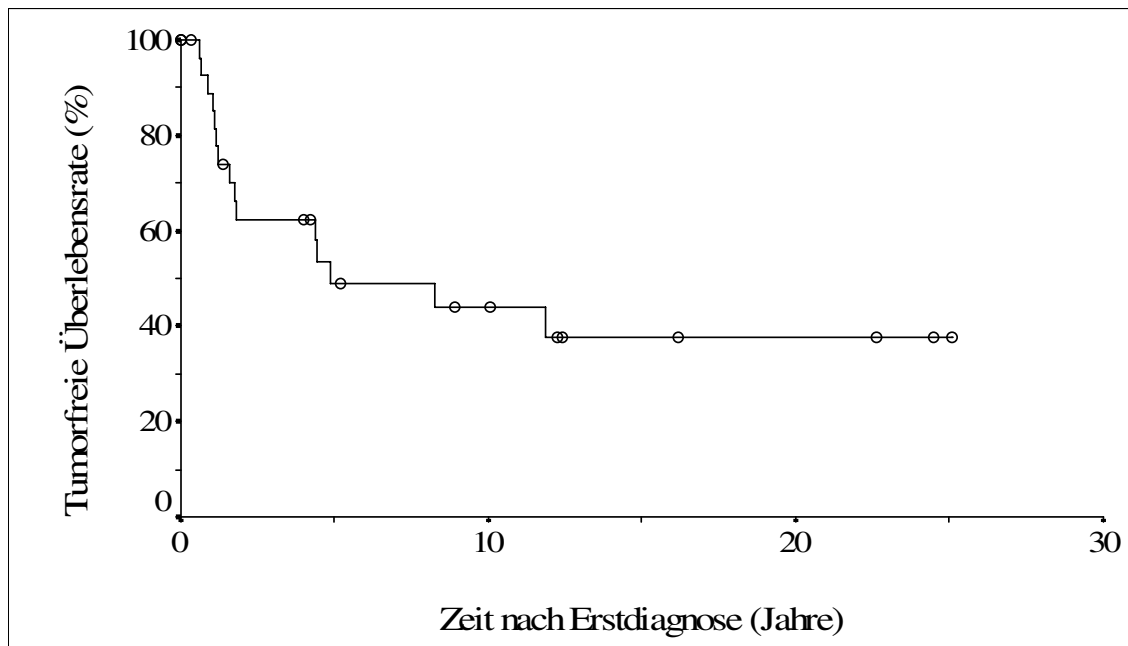
Die Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier aller Patienten nach Diagnose (Abb. 3.4) betrug nach 5 Jahren 54,5%, nach 10 Jahren 43,7% und nach 15 Jahren 23,8%. Die Gesamtüberlebenszeit lag im Durchschnitt bei 9,5 Jahren (KI 2,3- 14,7) und im Median bei 8,5 Jahren (KI 6,6- 12,3).

Abbildung 3.4: Gesamtüberlebensrate nach Kaplan-Meier (n=35)



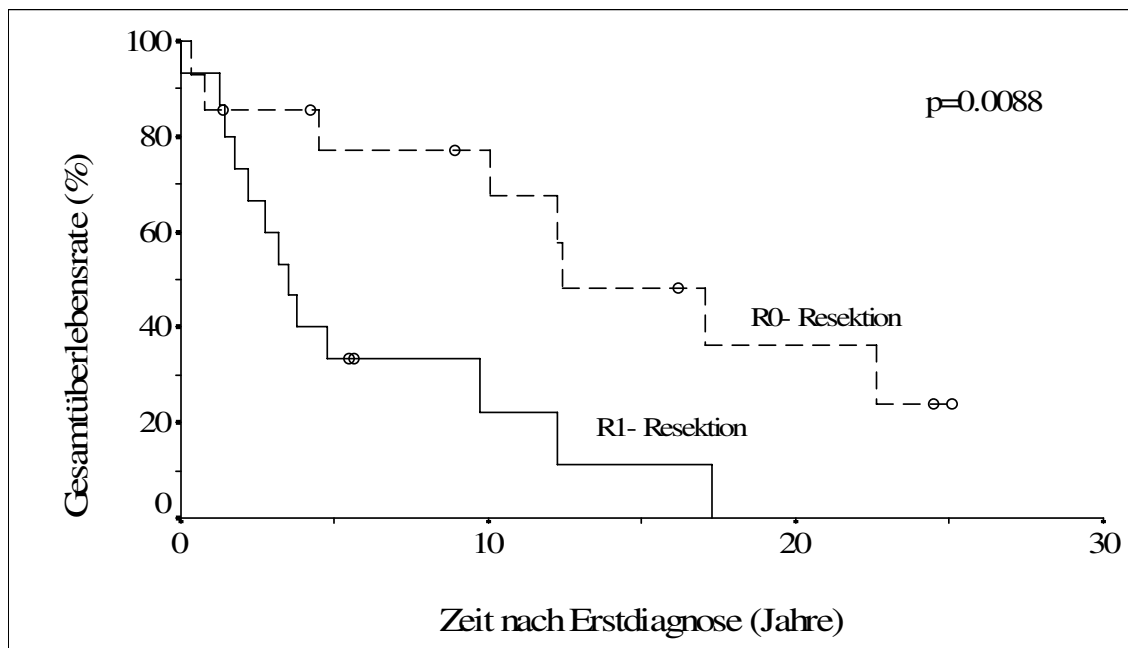
Die tumorfreie 5-Jahres-Überlebensrate (Abb. 3.5) betrug nach 5 Jahren 49%, die 10-Jahres-Überlebensrate 44,1% und die 15-Jahres-Überlebensrate 37,8%. Die durchschnittliche tumorfreie Überlebenszeit betrug 11,7 Jahre (KI 7,3- 16), die mediane 5 Jahre (KI 0-10,4).

Abbildung 3.5: Rate des tumorfreien Überlebens nach Kaplan-Meier (n=30)



Bei Betrachtung von möglichen Einflussfaktoren auf die Gesamtüberlebensrate im vorliegenden Patientenkollektiv fiel eine signifikante Assoziation zwischen dem Gesamtüberleben der Patienten und dem initialen Resektionsstatus auf. Wie aus der Abbildung 3.6 zu entnehmen ist, lebten Patienten mit einem R0-Status signifikant länger ($p=0,009$) als Patienten mit einer R1-Resektion. Die Gesamtüberlebensrate im Falle einer R0-Resektion war nach 5 Jahren mit 77,1%, nach 10 Jahren mit 67,5% und nach 15 Jahren mit 48,3% sinifikant besser als bei Bestehen einer R1-Resektion mit 33,3% nach 5 Jahren, 22,2% und 11,1% nach 10 und 15 Jahren (Abb. 3.6). Das geschätzte Gesamtüberleben der Patienten mit einer R0-Resektion war im Mittel mit 14,6 Jahren (KI 9,7- 19,6), sowie im Median mit 12,4 Jahren (KI 5,8- 19) deutlich länger als das geschätzte Gesamtüberleben von Patienten mit einer R1-Resektion, die im Mittel 6,0 Jahre (KI 3,0- 9,0) und im Median 3,5 Jahre (KI 2,2- 4,8) überlebten.

Abbildung 3.6: Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit des Resektionsstatus
(n=29)



3.8 Galectin-3-Expression beim adenoidzystischen Karzinom

In dieser Untersuchung ließ sich ein statistisch signifikanter Bezug zwischen der Galectin-3-Expression im Tumorgewebe und klinisch-pathologischen Parametern wie der Fernmetastasierung sowie dem Lymphknotenbefall feststellen. Zusätzlich fanden sich bei Betrachtung des Überlebens- und Tumorstatus in der Gruppe der am adenoidzystischen Karzinom Verstorbenen signifikant ($p=0,005$) mehr Patienten mit positivem Ausfall der Galectin-3-Expression als in der Gruppe der Patienten, die ohne Anhalt für ein manifestes adenoidzystisches Karzinom überlebten. Für andere klinische Faktoren wie Alter/Geschlecht, Lokalisation, T-Stadien, perineurale Invasion, histologischer Subtyp oder Rezidivinzidenz gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Galectin-3-Expression. Die statistischen Ergebnisse des Fishers Exakten Tests, im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Galectin-3-Expression und klinischen Parametern, sind in Tabelle 3.12 dargestellt.

Tabelle 3.12: Galectin-3-Expression unter Berücksichtigung klinischer Parameter

Variablen	Anzahl (n)	Anzahl der Galectin- 3-negativen Fälle (%)	Anzahl der Galectin- 3-positiven Fälle (%)	Signifi- kanz (p)
Alter bei ED	35			
<60 Jahre		10 (62,5)	6 (37,5)	0,315
≥60 Jahre		8 (42,1)	11 (57,9)	
Geschlecht	35			
weiblich		12 (57,1)	9 (42,9)	0,5
männlich		6 (42,9)	8 (57,1)	
T-Stadium	32			
1-2		5 (55,6)	4 (44,4)	1,000
3-4		13 (56,5)	10 (43,5)	
Regionale Metastasen	35			
vorhanden		0 (0)	4 (100)	0,045
nicht vorhanden		18 (58,1)	13 (41,9)	
Fernmetastasen	22			
vorhanden		0 (0)	9 (100)	<0,001
nicht vorhanden		13 (100)	0 (0)	
Histologischer Subtyp	35			
cribriform		6 (60,0)	4 (40,0)	1,000
solide		6 (50,0)	6 (50,0)	
tubulär		6 (46,2)	7 (53,8)	
Perineurale Invasion	30			
vorhanden		6 (50,0)	6 (50,0)	1,000
nicht vorhanden		8 (44,4)	10 (55,6)	

Die Kategorie „regionale Metastasen“ beschreibt den initialen, histologisch gesicherten Lymphknotenstatus unter Ausschluss einer Infiltration per continuitatem.

Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen tumorfreiem Überleben ($p=0,095$) sowie dem Gesamtüberleben ($p=0,102$) und der Galectin-3-Expression (Abb. 3.7 und 3.8) konnte mit dem Log-Rank-Test statistisch nicht signifikant belegt werden. Hierbei waren auf lange Sicht dennoch ein kürzeres Überleben und kürzere tumorfreie Intervalle bei Patienten mit positivem Galectin-3-Färbeergebnis erkennbar, wie aus den Abbildungen 3.7 und 3.8 zu entnehmen.

Abbildung 3.7: Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit der Galectin-3-Expression (n=35)

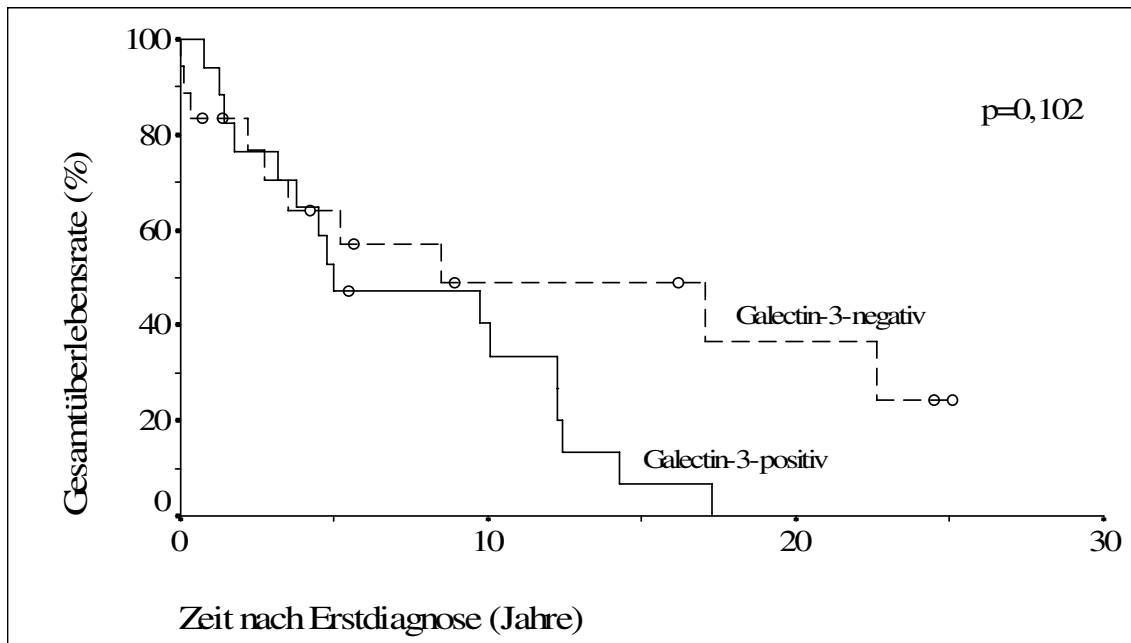
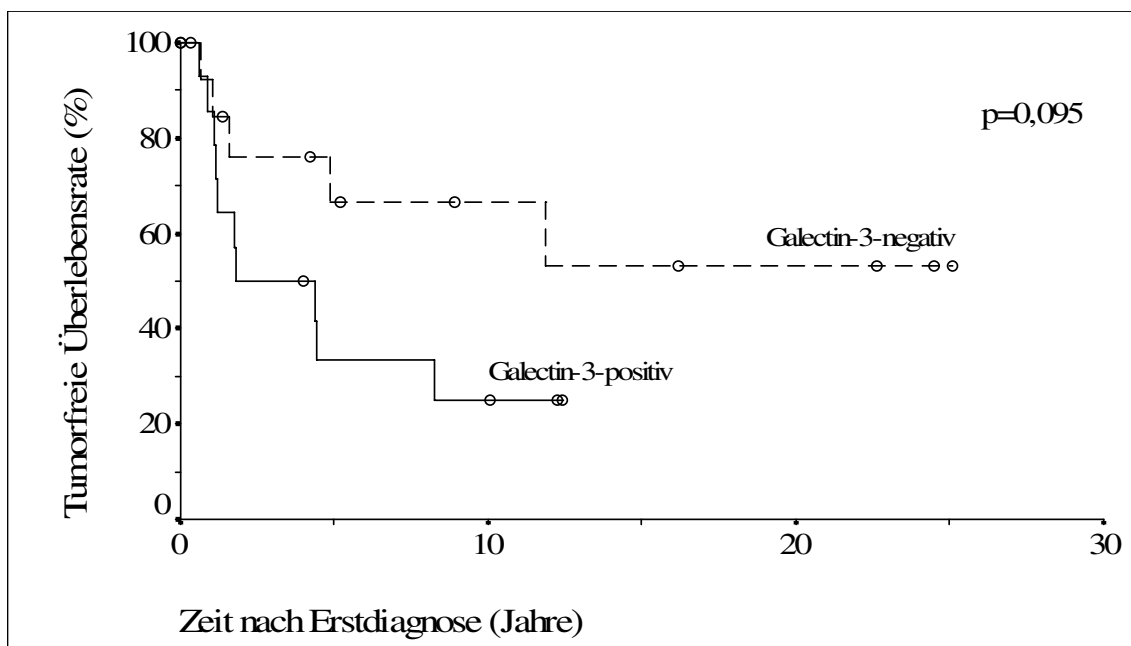


Abbildung 3.8: Rate des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit der Galectin-3-Expression (n=30)



3.9 Adenoidzystisches Karzinom im heterotopen Speicheldrüsengewebe des zervikalen Lymphknotens

In diesem Abschnitt soll ein im Rahmen der klinischen Recherchen auffälliger Kasus vorgestellt werden. Die Daten dieser Krankengeschichte wurden aufgrund ihrer Besonderheit und Inkongruenz zu den Daten des übrigen Patientenkollektivs aus den statistischen Berechnungen ausgeschlossen.

Es handelt sich um einen 60-jährigen Patienten, der sich in unserer Klinik mit einer indolenten, langsam progredienten und palpatorisch ca. 3 cm durchmessenden Raumforderung der rechten Halsseite vorgestellt hat. Sowohl die im Weiteren durchgeführte HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung als auch die Laborparameter waren gänzlich unauffällig.

Ultrasonographisch ergab sich eine isolierte, scharf begrenzte 3,1x2,3x1,6 cm große Raumforderung des Level III der rechten Halsseite, wobei keine weiteren auffälligen Befunde des Halses oder der Kopfspeicheldrüsen zu finden waren. Eine sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion blieb ohne richtungsweisenden Befund. Die CT-Untersuchung des Halses nach Kontrastmittelgabe zeigte einen isolierten, gut abgrenzbaren und inhomogen kontrastmittelaufnehmenden Tumor von 3x2 cm in Level III im Sinne einer Lymphknotenmetastase. Zur weiteren Abklärung erfolgte die Exstirpation des Befundes mit anliegendem Weichteilgewebe im Rahmen einer selektiven Neck dissection. Makroskopisch bestand intraoperativ kein Anhalt für eine Infiltration von zervikalen Nerven oder Gefäßen. Der Tumor zeigte eine inhomogene, grau-weiße Schnittfläche mit umschriebenen, zentral nekrotischen Arealen. Die histologische Aufarbeitung des Exzidats ergab eine Lymphknotenmetastase eines adenoidzystischen Karzinoms vom cribriformen Wachstumstyp. Im weiteren Verlauf wurde im Rahmen der Arbeitsdiagnose eines CUP-Syndroms ein umfangreiches Tumorstaging durchgeführt. Dieses umfasste neben der erwähnten CT-Untersuchung eine CT der Nasennebenhöhlen und des Thorax sowie eine MRT des Kopfes und Halses unter besonderer Berücksichtigung der Kopfspeicheldrüsen. Eine Nasopharygoskopie und Panendoskopie wurden ebenfalls durchgeführt.

Sämtliche endoskopische und radiologische Untersuchungen waren ohne Anhalt für einen Primärtumor oder weitere Metastasen eines adenoidzystischen Karzinoms der kleinen oder großen Speicheldrüsen. Der Patient befand sich nach Erstdiagnose seit über drei Jahren in regelmäßiger onkologischer Betreuung. Auch die im Verlauf durchgeführten endoskopischen, sonographischen sowie radiologischen Untersuchungen waren bei dem beschwerdefreien Patienten unauffällig. Da auch nach 3-jähriger Beobachtungszeit kein Primärtumor nachgewiesen werden konnte, wurde bei diesem Patienten die Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms im heterotopen Speicheldrüsengewebe des zervikalen Lymphknotens gestellt.

4 Diskussion

Die klinische Einschätzung des adenoidzystischen Karzinoms im historischen Verlauf zeigt einige Besonderheiten, die einleitend dargestellt werden sollen. Diese Eigenschaften werden berücksichtigt, da sie zum Verständnis der gegenwärtigen, klinischen Problematik dieser Tumorentität beitragen.

4.1 Historie des adenoidzystischen Karzinoms

Das adenoidzystische Karzinom wurde erstmalig in seiner histomorphologisch zylindrisch erscheinenden Form im Jahre 1853 in Verbindung mit einem Orbitatumor von Robin, Lorain und Laboulbene beschrieben [Robin und Laboulbene, 1853; Lorain und Robin, 1854]. Den Begriff „Zylindrom“ prägte Billroth drei Jahre später nach histologischer Untersuchung eines Zylindroms der Gl. lacrimalis und beschrieb muköse Zylinder in einem System aus netzartig verzweigten Epithelsträngen [Billroth, 1856]. Nach weiteren Untersuchungen thematisierte Billroth in der Veröffentlichung „Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen“ im Jahre 1859 unter anderem das sehr langsame Wachstum des Tumors und erstmals dessen ausgeprägte Rezidivneigung [Billroth, 1859]. Weitere Autoren berichteten später über Zylindrome im Bereich des Lungenlappens und des Oberkiefers [Heschl, 1877; Ribbert, 1907]. Ihnen und Anderen ist gemeinsam, dass sie ebenfalls die ausgesprochene Rezidivneigung der Zylindrome erkannten [Pfeiffer, 1913].

Eindeutige Aussagen zur Dignität des Zylindroms wurden zunächst nicht geäußert. Einige Autoren charakterisierten das Zylindrom aufgrund der gering ausgeprägten Wachstumstendenz und des fehlenden oder geringen Einwachsens der Tumorzellen in das umgebende Gewebe zunächst als relativ gutartig [Ribbert, 1907; Pfeiffer, 1913]. Dem stetig langsamen, aber lokal destruierenden Wachstum und der ausgesprochenen Rezidivneigung standen paradoxerweise eine fehlende extreme Wachstumstendenz und der fehlende Zell- und Kernpolymorphismus gegenüber. So zeigte das adenoidzystische Karzinom trotz eines histologisch eher gutartig erscheinenden Bildes klinisch betrachtet Merkmale eines bösartigen Tumors.

Diese gegensätzlichen Charakteristika waren auch Jahre später Gegenstand von Kontroversen bezüglich der Dignität. So gingen im geschichtlichen Verlauf zahlreiche Autoren weiterhin von einer Gutartigkeit des adenoidzystischen Karzinoms aus und begründeten dies mit dem kapselbegrenzten Wachstum und fehlenden Mitosen im histologischen Bild [Bauer und Fox, 1945; Thackray und Lucas, 1960]. Andere postulierten aufgrund des Gegensatzes von gutartig anmutender Histologie zu manchen ungünstigen Krankheitsverläufen eine fakultative Malignität [Schärer und Zollinger, 1973]. Das adenoidzystische Karzinom wurde von einigen Autoren bezeichnenderweise „Wolf im Schafspelz“ genannt [Naumann, 1958; Miehle, 1985]. Andere teilten dagegen weiterhin die Meinung, dass es sich beim adenoidzystischen Karzinom um eine bösartige Neubildung handelt [Hübner et al., 1969; Seifert, 1972].

Der Mangel an diesen für maligne Tumoren typischen Merkmalen und die Beobachtung kurzfristiger Behandlungserfolge erklärt die anfänglich allgemeine Einschätzung, dass es sich beim Zylindrom eher um einen gutartigen Tumor handeln müsse. Demzufolge konnte sich der Terminus des Zylindroms, welcher eine Gutartigkeit impliziert, für über 100 Jahre halten. Während der Begriff des adenoidzystischen Karzinoms erstmalig im Jahre 1929 von James Ewing [Solisch, 1967] sowie von Spies gebraucht worden ist [Spies, 1930], wurde er auch zunehmend von anderen Autoren postuliert [Dockerty und Mayo, 1943; Foote und Frazell, 1953]. Allgemein gebräuchlich wurde diese Bezeichnung erst im Jahre 1972 nach Vorschlag von Thackray und Sobin durch Aufnahme in die WHO-Klassifikation [Thackray und Sobin, 1972]. Diese Nomenklatur bringt, im Gegensatz zu dem verharmlosend erscheinenden Begriff des „Zylindroms“, die Malignität dieses Tumors eindeutig zum Ausdruck.

4.2 Klinisch-pathologische Merkmale und ihre prognostische Wertigkeit

In diesem Abschnitt sollen klinisch relevante Faktoren wie Tumormerkmale des adenoidzystischen Karzinoms, aber auch Maßnahmen im Rahmen der Therapie mit ihrer möglichen prognostischen Bedeutung für den klinischen Verlauf und für das Überleben der Patienten, dargestellt und erörtert werden. Viele dieser Parameter wurden in der Literatur überwiegend kontrovers diskutiert.

Insbesondere handelte es sich hierbei neben histologischen Merkmalen wie perineuraler Invasion und Wachstumsmuster um Themen wie Primärtumorlokalisation, T-Stadium, lymphogene und hämatogene Metastasen sowie Therapiemodalitäten.

4.2.1 Alter und Geschlecht

Das adenoidzystische Karzinom ist kein Karzinom einer bestimmten Altersgruppe, sondern betrifft sowohl junge Erwachsene als auch alte Menschen. Über ein Auftreten bei Kindern wurde in seltenen Fällen ebenfalls berichtet [Jones und Bainton, 1990]. Am häufigsten tritt dieses Karzinom im 5. und 6. Lebensjahrzehnt auf [Nascimento et al., 1986; Conley und Casler, 1991], wobei das mittlere Alter der Patienten meist um 50 Jahre schwankt [Jones et al., 1997; Fordice et al., 1999]. In der allgemeinen Altersstruktur des vorliegenden Patientenkollektivs lag das Altersminimum und -maximum jeweils bei 29 und 81 Jahren, mit mittlerem Alter von 60 Jahren bei Diagnose. Die meisten adenoidzystischen Karzinome wurden im Alter zwischen 50 und 79 Jahren (77,1%) mit einem Altersgipfel im 5. (29%) und 6. (31%) Lebensjahrzehnt diagnostiziert.

Das leichte Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 60% in der vorliegenden Untersuchung entspricht vielen Einschätzungen in der Literatur [Seaver und Kuehn, 1979; Nascimento et al., 1986; Conley und Casler, 1991; Seifert, 1996]. Darüber hinaus wurde in Einzelfällen sowohl eine Dominanz des männlichen Geschlechts [Spiro et al., 1974] als auch eine weitgehend ausgeglichene Geschlechterverteilung berichtet [Jones et al., 1997; Azar et al., 1998]. Vereinzelt stellten einige Autoren einen Einfluss des Alters und Geschlechts auf die Prognose fest. Jüngeren Patienten wurde beispielsweise vermehrt die Tendenz zur Entwicklung eines Lokalrezidivs zugesprochen [Jones et al., 1997].

4.2.2 Tumorlokalisation

Im vorliegenden Patientengut hatten 62,9% der adenoidzystischen Karzinome ihren Ursprung in den kleinen und 31,4% in den großen Speicheldrüsen. Dies entspricht prozentual gesehen der gängigen Annahme, dass kleine Speicheldrüsen Prädilektionsstellen des adenoidzystischen Karzinoms im Kopf-Hals-Bereich darstellen [Conley und Casler, 1991; Garden et al., 1995; Kokemueller et al., 2004]. Seifert et al. (1996) fanden ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den beiden genannten Drüsenarten, während weitere Autoren anhand ihrer Kollektive deutlich höhere Anteile an kleinen Speicheldrüsen (66-82%) beschrieben [Spiro et al., 1979; Koka et al., 1989]. Anzumerken ist, dass die Literaturdaten bezüglich der Inzidenz des adenoidzystischen Karzinoms im Rahmen von Neoplasien der kleinen Speicheldrüsen meistens beträchtlichen Schwankungen zwischen 10 und 60% unterliegen [Conley und Dingman, 1974; Fu et al., 1977; Seifert, 1996]. Wie auch die epidemiologischen Daten zum Vorkommen des adenoidzystischen Karzinoms an sich, sind Angaben zur Lokalisation dieser Tumorentität Selektionseffekten am Patientenkollektiv der einzelnen Kliniken und Tumorregister unterworfen. Die Heterogenität der Tumorlokalisationen der adenoidzystischen Karzinome in den kleinen Speicheldrüsen spiegelt deren variationsreiches Vorkommen im oberen Aerodigestivtrakt wieder. Je detaillierter die Angaben über die Lokalisation dieser Karzinome, desto unterschiedlicher sind die Daten zur Häufigkeit.

Der Gaumen gilt mit einem Anteil von um 20% als häufigste Lokalisation des adenoidzystischen Karzinoms in den kleinen Speicheldrüsen [Spiro et al., 1979; Matsuba et al., 1986; Conley und Casler, 1991; Seifert, 1996; Fordice et al., 1999]. Häufigkeiten von bis zu 50% wurden berichtet [Tomich, 1991]. Im vorliegenden Patientengut war lediglich ein Patient (2,8%) an einem adenoidzystischen Karzinom des Gaumens erkrankt. Die überwiegende Lokalisation innerhalb der kleinen Speicheldrüsen war dagegen mit 17,1% die Nasenhaupthöhle (28,6% die angrenzenden Nasennebenhöhlen angerechnet), gefolgt von intraoralen, kleinen Speicheldrüsen (Wange, Mundboden und Gaumen, 11,4%), der Trachea (8,6%) und dem Larynx (8,6%). Mit etwas geringerem Prozentsatz waren im Kollektiv weitere Tumorlokalisationen wie der Hypopharynx (5,7%) vertreten.

Auffällig erschien das relativ niedrige Vorkommen von intraoralen Karzinomen (11,4%). Im Vergleich zu anderen Quellen werden diese üblicherweise mit Anteilen von meist über 20%, bei Einschluss des Gaumens als Lokalisation mit 30-40% beschrieben [Spiro et al., 1979; Kim et al., 1994; Sur et al., 1997; Fordice et al., 1999]. Die Lokalisation in der Trachea war im vorliegenden Kollektiv mit 8,6% dagegen häufiger als in vielen anderen Kollektiven. Dort ist sie mit einem Anteil von 3-6% beschrieben [Spiro et al., 1974; Issing et al., 2002]. Malignome der Trachea sind selten, das adenoidzystische Karzinom ist allerdings mit 40% nach dem Plattenepithelkarzinom die häufigste Tumorentität dieser Lokalisation [Azar et al., 1998].

Beim Befall der großen drei Kopfspeicheldrüsen durch das adenoidzystische Karzinom dominiert je nach Quelle die Gl. parotis oder die Gl. submandibularis [Matsuba et al., 1986; Conley und Casler, 1991; Seifert, 1996]. Einige Autoren halten die Gl. parotis für dominant in dieser Häufigkeitsverteilung [Matsuba et al., 1986; Conley und Casler, 1991], andere die Gl. submandibularis [Seifert, 1996]. Die Werte in der Literatur schwanken zwischen weniger als 10% bis über 30% für die Gl. parotis und um 9% bis über 15% für die Gl. submandibularis an der Gesamtheit der adenoidzystischen Karzinome. In dieser Untersuchung waren die Gl. parotis und Gl. submandibularis gleichermaßen in jeweils 14,3% aller Fälle betroffen. Die Gl. sublingualis war in 2,9% der Fälle Primärtumorlokalisation. Die Gl. sublingualis als Ausgang des adenoidzystischen Karzinoms ist mit 3-5% der Fälle selten [Conley und Casler, 1991; Kim et al., 1994; Seifert, 1996]. Gleichzeitig ist aber das adenoidzystische Karzinom mit 38-60% der häufigste maligne Tumor der Gl. sublingualis [Conley, 1975]. Analog dazu sind Malignome der Gl. submandibularis zu 35% adenoidzystische Karzinome [Seifert, 1996]. Insgesamt stellt das adenoidzystische Karzinom ungefähr 20% der Malignome der großen Speicheldrüsen dar [Spitz und Batsakis, 1984].

Neben den großen und kleinen Speicheldrüsen des Kopf-Hals-Bereiches sowie der Gl. lacrimalis [Friedrich und Bleckmann, 2003] sind seltener andere Drüsen von adenoidzystischen Karzinomen betroffen.

Adenoidzystische Karzinome in Drüsen der Haut [Fueston et al., 2006], des äußeren Gehörgangs [Perzin et al., 1982], des Ösophagus [Morisaki et al., 1996], der Mamma [Sinn et al., 1993], der Cervix uteri [Koyfman et al., 2005], der Bartholinischen Drüse [Rosenberg et al., 1989] und der Prostata [Chan und Walters, 1984] wurden wiederholt insbesondere als Fallbeschreibungen in der Literatur dargestellt.

Unter Berücksichtigung dieser heterogenen Gruppe fand sich im vorliegenden Kollektiv im Kopf-Hals-Bereich ein adenoidzystisches Karzinom der Ohrmuschelhaut und der Gl. lacrimalis (jeweils 2,9%). Der Anteil der Gl. lacrimalis als Primärlokalisation an den Kollektiven mit adenoidzystischem Karzinom lag in der Literaturübersicht meist um 2% [Garden et al., 1995; Kokemueller et al., 2004]. Gelegentlich fand sich ein vergleichsweise höherer Anteil von 7% an Patienten mit dieser Tumorlokalisation [Hamper et al., 1990; Friedrich und Bleckmann, 2003]. Wenngleich adenoidzystische Karzinome der Gl. lacrimalis eher selten sind, stellt diese Tumorentität zu 30-40% das häufigste Malignom dieser Drüse dar [Conley und Casler, 1991]. Adenoidzystische Karzinome der Haut, wie beispielsweise in unserem Kollektiv ein Fall mit Lokalisation an der Haut der Ohrmuschel, treten meist als Einzelfallberichte in Erscheinung [Fueston et al., 2006]. Bisher sind in der Literatur etwa 50 solcher Fälle bekannt [Fueston et al., 2006].

Vielfach wurde versucht, für die Lokalisationen des adenoidzystischen Karzinoms prognostische Unterschiede hinsichtlich der Rezidivtendenz und des Überlebens zu demonstrieren. Viele Autoren diskutierten eine schlechtere Prognose des adenoidzystischen Karzinoms der kleinen Speicheldrüsen im Vergleich zu den großen Speicheldrüsen [Nascimento et al., 1986; Koka et al., 1989; Conley und Casler, 1991] und eine besonders schlechte Prognose, wenn der Tumor im Bereich der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen lokalisiert war [Spiro und Huvos, 1992; Fordice et al., 1999; Prokopakis et al., 1999]. Dies findet Ausdruck in einer höheren Rezidivinzidenz mit niedrigeren 5-Jahres-Überlebensraten [Eby et al., 1972; Conley und Dingman, 1974]. Verantwortlich hierfür ist die Tendenz zur submukösen Ausbreitung und die hohe Wahrscheinlichkeit der Beteiligung benachbarter wichtiger Strukturen wie der Schädelbasis, des Gehirns sowie der peripheren Nerven [Spiro et al., 1979; Pitman et al., 1999].

Adenoidzystische Karzinome in der Mundhöhle, insbesondere am Gaumen, wurden von zahlreichen Autoren mit einer besseren Prognose belegt [Szanto et al., 1984; Jones et al., 1997; Khan et al., 2001]. Ebenfalls meist günstigere Verläufe wurden wiederholt bei Befall der Gl. parotis beschrieben [Szanto et al., 1984]. Ausgesprochene Rezidivtendenz dagegen beobachteten einige Autoren bei adenoidzystischen Karzinomen der Gl. submandibularis, resultierend in einer schlechteren Prognose [Spiro et al., 1979; Szanto et al., 1984]. In unserem Kollektiv kam es in 60% der Fälle mit Karzinom der Gl. submandibularis zum Rezidiv oder Tumorprogress. Es waren somit, bezogen auf diese Drüse, deutlich mehr Lokalrezidive oder Lokalprogresses feststellbar als im Bereich der Gl. parotis (20%) und in den kleinen Speicheldrüsen (32%). Diese Unterschiede konnten jedoch aufgrund der kleinen Untergruppen nicht als signifikant gewertet werden.

Bei der genauen Analyse der Überlebenszeiten von Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der großen Speicheldrüsen im Vergleich zu den kleinen Speicheldrüsen konnte in der vorliegenden Untersuchung, wie auch in zahlreichen anderen Studien, kein Unterschied in der Prognose von Tumoren beider Lokalisationen festgestellt werden [Kim et al., 1994; Sur et al., 1997; Prokopakis et al., 1999; Friedrich und Bleckmann, 2003].

4.2.3 Primärsymptome bei der Erstdiagnose

Die Schwierigkeit in der Diagnose des adenoidzystischen Karzinoms besteht in der meist diskreten initialen Symptomatik, bedingt durch das langsame, anfangs meist schmerzlose Wachstum. Da die Art der Symptome maßgeblich auch von der Tumorlokalisation bestimmt wird, können die Symptome aufgrund angrenzender anatomischer Strukturen zwar für die Lokalisation relativ typisch sein, stellen aber trotzdem keine für die Tumorentität spezifischen Kennzeichen dar. In ihrer Untersuchung fanden Nascimento et al. (1986) im Rahmen der Initialsymptomatik in 96% der Fälle eine Schwellung, in 29% Schmerzen, in 31% eine Ulzeration des Tumors sowie in 2% eine Fazialisparese.

In einer anderen Untersuchung klagten 74% der Patienten initial über eine Schwellung, bei 39% waren Schmerzen Teil der Initialsymptomatik, 13% wiesen eine blutige Rhinorrhoe auf, eine Fazialisparese wurde bei 7% der Patienten festgestellt [Issing et al., 2002].

Conley und Dingman (1991) dokumentierten bei 20% der Patienten Schmerzen im Bereich des Tumors und vermuteten eine Assoziation zwischen Schmerz und perineuraler Invasion. Bemerkenswert ist, dass die Rate der perineuralen Invasion mit 46% deutlich höher lag als der Anteil der Patienten, die Schmerzen als Primärsymptom angaben. Auch in den vorliegenden Daten ist die perineurale Invasion mit mindestens 34,3% häufiger, als die Schmerzanamnese der Patienten nahelegen würde. Die übrigen Symptome im vorliegenden Kollektiv entsprachen in Art und zum Teil in Häufigkeit den Ergebnissen in der Literatur [Nascimento et al., 1986; Koka et al., 1989]. Im Vordergrund der initialen klinischen Symptomatik stand bei 51,4% der Patienten in unserer Untersuchung (n=18) eine Schwellung im Bereich des Tumorareals, wobei insgesamt 14,3% aller Patienten (n=5) eine schmerzhaftige Schwellung wahrnahmen. Über Schmerzen im Tumorareal berichteten 31,4% Patienten (n=11), während Tumorblutungen infolge einer Tumorulzeration (11,4%; n=4), Parästhesien (11,4%; n=4) und Paresen (5,7%; n=2) als Primärsymptom eher selten angegeben wurden.

Aus der für den Patienten oft schleichenden und zunächst unauffälligen, schmerzlosen Symptomatik ergibt sich oft eine gewisse Latenz, mit der eine ärztliche Diagnostik angestrebt wird. Je länger dieser Zeitraum, desto geringer ist die Chance einer Diagnose und Therapie in einem frühen Tumorstadium. Die anamnestisch ermittelte Dauer von anfänglich wahrgenommenen Primärsymptomen bis zur Diagnose des adenoidzystischen Karzinoms lag im Mittel bei 12 Monaten, mit einer Variationsbreite zwischen einem Monat und 5 Jahren. Über die Hälfte der Patienten (51,4%; n=18) suchte innerhalb von 6 Monaten und weitaus mehr innerhalb eines Jahres (77,1%; n=27) nach Auftreten der Primärsymptome den Arzt auf. Dies steht in Übereinstimmung mit einer anderen Untersuchung, in der sich ein Anteil von 63% der Erkrankten im Zeitraum von einem Jahr zur Diagnose vorstellte, wobei die einzelnen Zeitintervalle im Rahmen von einem Monat bis zu 4 Jahren lagen [Nascimento et al., 1986].

Betrachtete man die anamnestische Symptombdauer bis zur Diagnose nach Drüsenart getrennt, war im untersuchten Patientenkollektiv dieses Intervall mit 19 Monaten bei Karzinomen der großen Speicheldrüsen, im Vergleich zu denen der kleinen mit 7 Monaten, deutlich länger. Erklärung hierfür könnte sein, dass der Tumor in der Tiefe einer großen Speicheldrüse dieses Gewebe erst aufbrauchen muss, um palpabel zu werden. Im Gegensatz dazu infiltrieren Tumoren der kleinen Speicheldrüsen relativ schnell umliegendes Gewebe und sind zumindest an anatomisch exponierten Stellen (z.B. Gaumen, Wangenschleimhaut) leichter zu detektieren [Conley und Casler, 1991; Kuhel et al., 1992; Jones et al., 1997].

4.2.4 Tumorgroße und -ausdehnung

Die Tendenz zur schnellen Infiltration des umliegenden Areals durch adenoidzystische Karzinome der kleinen Speicheldrüsen hat zur Folge, dass sich diese Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose oftmals in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befinden. Zusätzlich werden die Karzinome häufig im T-Stadium noch unterschätzt [Conley und Casler, 1991]. Im vorliegenden Kollektiv wurde ein Überwiegen der höheren T-Stadien (T3-T4) festgestellt (65,7%; n=23), mit deutlicher Dominanz der T4-Stadien im Gesamtkollektiv (43,6%; n=15), während nur 25,7% der Erkrankten (n=9) auf die Stadien T1 und T2 entfielen. In der Literaturübersicht unterliegt die Zusammensetzung der untersuchten Kollektive zum Teil großen Schwankungen. Während in vielen Untersuchungen ähnliche Proportionen wie im vorliegenden Patientengut auftraten [Nascimento et al., 1986; Prokopakis et al., 1999], wurde mit etwa 60% ebenfalls das deutliche Überwiegen früher Tumorstadien beschrieben [Conley und Casler, 1991; Spiro und Huvos, 1992; Kim et al., 1994]. Ebenso wurde ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den jeweils zusammen betrachteten Stadien T1 bis T2 und T3 bis T4 beobachtet [Kokemueller et al., 2004; Chen et al., 2006].

Die T-Klassifizierung berücksichtigt sowohl Tumorgroße als auch Infiltrationsausmaß des Tumors und gilt als ein wichtiges prognostisches Kriterium in der Evaluation des Krankheitsverlaufs.

Der Nachweis von signifikant kürzerem Gesamtüberleben von Patienten mit Karzinomen der Stadien T3 bis T4, im Vergleich zu den Stadien T1 bis T2, konnte in vielen Untersuchungen erbracht werden [Hamper et al., 1990; Spiro und Huvos, 1992; Huang et al., 1997; Khan et al., 2001; Sung et al., 2003; Mendenhall et al., 2004]. Spiro und Huvos (1992) beobachteten 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 75%, 43% und 15% für Patienten mit jeweils T1, T2 und T3-4 und betonten die prognostische Wertigkeit dieses Faktors. Einen signifikanten Unterschied im Vergleich der Prognose von frühen und späten T-Stadien konnten wir dagegen in Übereinstimmung mit dem überwiegendem Anteil der Arbeiten aus der Literatur nicht feststellen. Dies könnte zum Teil auf der kleinen Fallzahl, auf Unterschieden in Lokalisation des Primärtumors und im Staging trotz T-Klassifikationskriterien sowie auf der ungleichen Verteilung innerhalb der Stadien beruhen [Kim et al., 1994; Sur et al., 1997].

4.2.5 Histologisches Bild und perineurale Invasion

Beim adenoidzystischen Karzinom handelt es sich um einen bösartigen Tumor epithelialen Ursprungs. Das mikroskopische Bild des Karzinoms ist gekennzeichnet durch ein verschleimtes Stroma in Form von Pseudozysten, in dem in unterschiedlicher Zusammensetzung verzweigte Epithelformationen liegen. Aufgrund der zystischen Areale entsteht durch den Wechsel mit Epithelsträngen ein histologisches Bild, welches durch gelöchert erscheinende, mehr oder weniger gruppierte Areale charakterisiert ist. Die grundsätzliche Zellkomposition des Tumors ist heterogen. Elektronenmikroskopisch betrachtet handelt es sich hierbei um Myoepithelzellen, luminale Gangepithelien, sekretorische Zellen und wenig differenzierte Reserve- oder Stammzellen [Seifert, 1996].

Pathogenetisch wurde die Indifferenzzone des glandulären Ausführunggangsystems mit ihrem hohem Mitoseindex als Ursprungsort angesehen [Hübner et al., 1969; Seifert, 1972]. Einige Autoren betrachteten die Pathogenese des adenoidzystischen Karzinoms als eine Art embryonales Zwischenstadium der Speicheldrüsengangentwicklung [Chomette et al., 1982; Seifert et al., 1984].

Charakteristisch im histologischen Präparat sind das infiltrative und invasive Wachstum mit Einbruch in Gefäße, Knochen und Nervenscheiden. Die perivaskuläre und insbesondere perineurale Invasion werden als wesentliche Leitwege der Tumorausbreitung angesehen [Seaver und Kuehn, 1979]. Insbesondere bei Tumorbefall der Gl. parotis sollen der N. facialis und der N. auricularis magnus dem adenoidzystischen Karzinom als Leitschienen dienen [Seifert et al., 1984]. Die Tumorverbände breiten sich zwiebelschalenartig, das Peri- und Endoneurium infiltrierend, entlang der Nerven aus und wachsen dabei diffus in das umgebende Gewebe ein. Diese Eigenschaft erschwert die Resektion des Tumors im Gesunden [Chilla, 1995; Garden et al., 1995]. Die perineurale Invasion wurde daher oft als ein prognostisch ungünstiger Faktor hervorgehoben [Huang et al., 1997; Khan et al., 2001].

Die Angaben zur Häufigkeit der perineuralen Invasion in der Literatur variieren meist zwischen 46-69% [Vrielinck et al., 1988; Garden et al., 1995; Fordice et al., 1999]. Conley und Casler (1991), die in ihrem Patientengut eine Rate perineuraler Invasion von 46% beobachteten, sprachen von einer Unterschätzung der Häufigkeit dieses Merkmals.

In der vorliegenden Untersuchung konnte nach Evaluation von Operationspräparaten bezogen auf das Gesamtkollektiv in 34,3% der Fälle (n=12) eine perineurale Invasion nachgewiesen werden. Diese Rate scheint deutlich unterschätzt, zumal die Ausprägung dieses Merkmals nur für Patienten erhoben werden konnte, die sich einer Resektion des Tumors unterzogen hatten. Einen vergleichbar niedrigen Anteil an perineuraler Invasion fanden auch andere Autoren [Nascimento et al., 1986; Prokopakis et al., 1999; Sung et al., 2003]. Insgesamt besteht auch bezüglich dieses Faktors Uneinigkeit über dessen prädiktive Bedeutung. Insbesondere die Infiltration des N. facialis beim Befall der Gl. parotis soll sich prognostisch ungünstig auswirken [Cummings, 1977; Garden et al., 1995]. Im Gegensatz dazu konnte in vielen anderen Untersuchungen bei Bestehen einer perineuralen Invasion keine signifikante Verschlechterung der Prognose gezeigt werden [Matsuba et al., 1986; Nascimento et al., 1986; Sur et al., 1997; Sung et al., 2003]. Im Zusammenhang mit perineuraler Invasion konnte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls kein signifikanter Nachteil bezüglich lokaler Tumorkontrolle, im Gesamtüberleben oder bezüglich des Überlebens- und Tumorstatus der Patienten festgestellt werden.

Eine weitere Eigenschaft, für welche eine prognostische Bedeutung diskutiert wird, ist die qualitative und quantitative Ausprägung von drei definierten Wachstumsmustern, die auch gemischt in einem Karzinom vorkommen können [Matsuba et al., 1986; Garden et al., 1995; Prokopakis et al., 1999]. Je nach Ausprägung sowie Anordnung von Stroma und Parenchym kann das Wachstumsmuster des adenoidzystischen Karzinom als cribriform, solide oder tubulär bezeichnet werden. Der cribriforme (glanduläre) Typ als klassische Erscheinungsform des adenoidzystischen Karzinoms kommt mit 45% am häufigsten vor und besteht aus epithelialen Zellnestern mit siebartig angeordneten kleinen, zylinderförmigen Hohlräumen, ausgefüllt mit mukoidem Material. Diese Verbände, die an einen durchlöcherten Käse erinnern, werden daher auch als Schweizer-Käse-Muster bezeichnet [Seifert, 1996].

Der tubuläre Typ weist eine Häufigkeit von 20-30% auf und besitzt von hyalinem Stroma umgebene Tubuli, welche innen mehrreihig mit kubischen Zellen ausgekleidet und außen von Myoepithelzellen begrenzt sind. In den Lichtungen der Tubuli ist teilweise ebenfalls hyalines Material zu finden. Der tubuläre Subtyp gilt im Vergleich zu den übrigen Formen als der am besten differenzierte.

Die solide (basaloide) Form ist mit einer Inzidenz von ungefähr 20% die seltenste und gleichzeitig am schlechtesten differenzierte Wachstumsform des adenoidzystischen Karzinoms. Dieser Subtyp ist gekennzeichnet durch kompakte Epithelverbände, die mit wenigen glandulären Formationen durchsetzt sind und zum Teil zentrale Nekrosen zeigen. Die Zellen sind oft klein, kubisch und basophil mit chromatindichtem Kern [Seifert et al., 1984]. Häufig finden sich bei diesem Subtyp, im Gegensatz zu den zwei anderen Subtypen, eine zelluläre Pleomorphie und erhöhte Mitoseaktivität. Der solide Subtyp wird aufgrund seiner mangelnden Differenzierung und im Zusammenhang mit besonders aggressiven sowie fulminanten Krankheitsverläufen mit einer schlechteren Prognose assoziiert [Eby et al., 1972; Szanto et al., 1984; Fordice et al., 1999]. Die beste Prognose, auch im Vergleich zum klassischen, cribriformen Typ, wird analog dem am besten differenzierten tubulären Subtyp zugeschrieben [Perzin et al., 1978].

Da sich in den Karzinomen häufig mehrere Bauarten nebeneinander finden, entwickelte Szanto (1984) auf dieser Grundlage ein histologisches Grading, bei dem der prozentuale Anteil der jeweils in einem Karzinom vorkommenden Wachstumsmuster zur Klassifikation herangezogen wurde. Als Grad I bezeichnete er Karzinome mit tubulären und cribriformen Anteilen, aber ohne solide Anteile. Grad II beinhaltete Karzinome mit nur cribriformen oder auch tubulären Anteilen mit weniger als 30% soliden Merkmalen. Dominierten in einem Karzinom solide Anteile, wurde dieses als Grad III eingestuft. Szanto (1984) konnte zeigen, dass Karzinome mit Grad III eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen als Grad I Tumoren. Andere Autoren wiederum konnten abhängig vom Grading keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten feststellen [Spiro und Huvos, 1992].

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein wesentlich vorherrschender Subtyp ausgemacht werden. Der tubuläre Typ war mit 37,1% (n=13) der häufigste, gefolgt vom soliden Subtyp mit 12 Fällen (34,3%) und vom cribriformen Subtyp mit 10 Fällen (28,6%). Ein prognostischer Zusammenhang zwischen den einzelnen histologischen Subtypen und dem tumorfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben der Patienten bestand in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls nicht.

4.2.6 Therapie

Die Wirksamkeit und Wahl von Therapieoptionen für eine adäquate Behandlung von Patienten mit adenoidzystischem Karzinom wurde in der Literatur der letzten Jahrzehnte bis dato sehr kontrovers diskutiert. Zum einen ist aufgrund der ausgeprägten anatomischen Nähe von zu resezierenden und zu erhaltenden Strukturen im Kopf-Hals-Bereich eine radikale Resektion unter Berücksichtigung funktioneller und kosmetischer Aspekte nicht immer problemlos möglich. Zum anderen schränken die mäßig ausgeprägte Strahlensensibilität des adenoidzystischen Karzinoms und die langfristig geringen Erfolge von Chemotherapeutika die therapeutischen Optionen zusätzlich ein. Als Maß einer realistischen Heilungschance gilt eine umfassende Resektion mit tumorfreien Schnitträndern [Perzin et al., 1978; Spiro et al., 1979; Khan et al., 2001; Khafif et al., 2005]. Der Stellenwert der Strahlentherapie und Chemotherapie ist umstritten und wird unter 4.2.6.2 und 4.2.6.3 erläutert.

4.2.6.1 Resektionsstatus

Viele Untersuchungen im Rahmen von Primärtumoroperationen zeigten mit Raten von bis zu 70% ein deutliches Überwiegen von R1-Resektionen [Koka et al., 1989; Sur et al., 1997; Mendenhall et al., 2004]. Im Gegensatz dazu existieren aber auch Angaben zu Kollektiven, die mit 61-70% sehr hohe Raten an R0-Resektionen aufwiesen, wobei dies mit signifikant besserer Tumorkontrolle in Abhängigkeit des Resektionsstatus assoziiert war [Kokemueller et al., 2004; Rapidis et al., 2005]. Auffällig sind die teilweise sehr verschiedenen Zusammensetzungen der untersuchten Kollektive bezogen auf Tumorstadium, Patientenanzahl, sowie Aufteilung auf die einzelnen Therapiegruppen. Zu erörtern ist zudem die Objektivität von Kriterien zur Evaluation der pathologischen Präparate unter Berücksichtigung von sogenannten „skip lesions“ und besonders bei topographisch komplexen Regionen wie dem verzweigten Nasennebenhöhlensystem. Hierbei handelt es sich um Diskontinuitäten im Wachstumsmuster des Tumors, die bei entsprechendem Anschnitt fälschlicherweise eine Tumorfreiheit des Resektionsrandes vorgeben können. Diese Faktoren sind beim Vergleich der Ergebnisse kritisch einzubeziehen.

In der vorliegenden Untersuchung musste ausgehend von 30 operierten Patienten mit 50% (n=15) ein relativ hoher Anteil an R1/2-Resektionen verzeichnet werden, wovon in einem Fall eine R2-Resektion vorlag. In 46,7% der Fälle (n=14) konnte von einer Entfernung im Gesunden ausgegangen werden. Die höhere Rate an R1-Resektionen mag zum einen dadurch zu erklären sein, dass es sich in 74% der Fälle um fortgeschrittene Tumorstadien (Stadium 3 und 4) hauptsächlich im Bereich der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen sowie der großen Speicheldrüsen und der Gl. lacrimalis handelte. Zum anderen stellten sich 5 bereits operierte Patienten mit einer R1- oder R2-Resektion in unserer Klinik vor.

Nicht selten ist je nach Tumorausdehnung, Tumorlokalisation und der Wichtigkeit angrenzender Strukturen eine vollständige Resektion des Karzinoms mit adäquater Schonung der umliegenden Region im Kopf-Hals-Bereich schwierig umzusetzen.

Angesichts des Wachstumsverhaltens mit möglicher perineuraler und perivaskulärer Ausbreitung in größeren Arealen kann die intraoperative Festlegung der Resektionsgrenzen je nach Lokalisation des Tumors äußerst schwierig und selbst bei sorgfältiger Entscheidung nicht ausreichend sein. Die Bedeutung tumorfreier Resektionsränder für die Prognose und somit das notwendige Maß an chirurgischer Radikalität ist sehr umstritten. Seifert et al. (1984) stellten die kompromisslose Resektion um jeden Preis in Frage. Sie erkannten das therapeutische Dilemma, bei welchem trotz radikaler Resektion ohne signifikante Verbesserung der Überlebens- und Tumorkontrollraten erhebliche funktionelle und kosmetische Einschränkungen in Kauf genommen werden [Seifert et al., 1984]. Auch viele andere Autoren waren bei Betrachtung verschiedener Therapiegruppen und bei Fehlen eines evidenten Überlebensvorteils nicht von der Notwendigkeit einer radikaleren Chirurgie überzeugt [Kuhel et al., 1992; Prokopakis et al., 1999]. In einem Vergleich von Gruppen, die entweder eine radikale Tumoresektion oder eine nicht radikale Resektion in Kombination mit einer Strahlentherapie erhielten, konnte kein signifikanter Vorteil für die radikal operierten Patienten gezeigt werden [Jones et al., 1997]. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für die Gruppe der radikalen Chirurgie 76% gegenüber der nicht radikalen Exzision in Kombination mit einer Radiotherapie mit 85% [Jones et al., 1997]. In einer weiteren Untersuchung konnten abhängig von der Art der Therapie oder tumorfreier Schnittränder nach chirurgischer Therapie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Prognose festgestellt werden [Koka et al., 1989]. In dieser Untersuchung war sowohl ein Langzeitüberleben einiger Patienten als auch das Auftreten von Lokalrezidiven feststellbar.

Während viele Autoren den Einfluss der tumorfreien Schnittränder auf die lokale Tumorkontrolle zeigen konnten [Garden et al., 1995; Sur et al., 1997; Prokopakis et al., 1999; Kokemueller et al., 2004], gibt es auch Untersuchungen, in denen ein statistisch signifikanter Einfluss des Resektionsstatus auf das Gesamtüberleben nachgewiesen wurde [Haddad et al., 1995]. In der vorliegenden Arbeit war ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einer R0- im Vergleich zu einer R1-Resektion erkennbar ($p=0,0088$, Abschnitt 3.7). Zudem war das Auftreten eines Lokalrezidivs oder Lokalprogresses im Fishers Exakten Test signifikant häufiger ($p=0,001$, Abschnitt 3.4) bei R1-resezierten Patienten zu beobachten.

Die geringe Größe der im Log-Rank-Test verglichenen Subgruppen legt allerdings trotz des signifikanten Ergebnisses eine zurückhaltende Interpretation nahe (s. Abschnitt 4.3). Diese Ergebnisse stützen jedoch die Annahme, dass eine R0-Resektion mit einem umsetzbaren Maß an Radikalität die Hauptvoraussetzung für eine langfristige lokale Tumorkontrolle, das Überleben der Patienten und vielleicht sogar für die Heilung des adenoidzystischen Karzinoms darstellt. Zumindest bei kleinen, in frühen Stadien befindlichen Karzinomen soll eine radikal durchgeführte Resektion oft ausreichen, um von einer realistischen Heilung des adenoidzystischen Karzinoms ausgehen zu können [Friedrich und Bleckmann, 2003; Silverman et al., 2004].

4.2.6.2 Adjuvante Radiotherapie

Zweifel an der Wirksamkeit und somit Notwendigkeit der adjuvanten Strahlentherapie bestanden insbesondere in der Vergangenheit mit der Begründung einer geringen Radiosensibilität und fehlenden Radiokurabilität des adenoidzystischen Karzinoms [Seifert et al., 1984]. Obwohl auch gegenwärtig das adenoidzystische Karzinom nicht als absolut radiokurabel gilt, hat sich die Strahlentherapie in der adjuvanten Behandlung und in der Therapie fortgeschrittener Karzinome etabliert. Insbesondere angesichts Therapieversagen trotz R0-Resektionen [Kim et al., 1994] forderten einige Autoren standardmäßig eine adjuvante Strahlentherapie für alle Patienten [Kim et al., 1994; Chen et al., 2006]. Das zunehmende Aufkommen der Radiotherapie in adjuvanter und palliativer Absicht ist mit einer Reihe von Ergebnissen zu erklären, die eine gute lokale Kontrolle nach einer Strahlentherapie nachwiesen [Matsuba et al., 1986; Miglianico et al., 1987; Kim et al., 1994]. In dem Zusammenhang leisteten sicherlich Erkenntnisse zur Technik und Durchführung von Strahlentherapien einen erheblichen Beitrag zur Verbesserung der Wirksamkeit. Garden et al. (1995) erhielten bei Patienten mit inkomplett durchgeführter Resektion (R1) und Radiotherapie dosisabhängig nach 10 Jahren eine lokale Tumorkontrolle von 80%. Andere erreichten eine lokal tumorfreie 10-Jahres-Überlebensrate von 60% nach Chirurgie und Radiotherapie, 24% nach alleiniger Chirurgie und 20% nach alleiniger Strahlentherapie [Matsuba et al., 1986].

Im Zuge detaillierter Untersuchungen zur Radiotherapie machten einige Autoren für den Erfolg hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle neben der Dosis auch die Wahl der Strahlenart verantwortlich. So wurde generell eine Strahlendosis von mindestens 60 Gy [Simpson et al., 1984; Vikram et al., 1984; Garden et al., 1995; Chen et al., 2006], teilweise sogar mindestens von 70 Gy empfohlen [Ellis et al., 1988]. Zusätzlich konnte in zahlreichen Beobachtungen ein höherer Wirkungsgrad der Neutronenbestrahlung gegenüber anderen Strahlenarten oder Kombinationen belegt werden [Griffin et al., 1988; Douglas et al., 2000; Huber et al., 2001]. Problematisch bei der Hochdosisapplikation von Neutronen ist jedoch eine hohe Toxizität am umliegenden Gewebe [Huber et al., 2001]. Eine entsprechende Reduzierung der Strahlendosis zur Minimierung von lokalen Bestrahlungsschäden hat wiederum eine schlechtere lokale Tumorkontrolle zur Folge [Vikram et al., 1984; Ellis et al., 1988; Armstrong et al., 1990]. Neuere Untersuchungen zeigten, dass im Rahmen moderner strahlentherapeutischer Techniken wie der stereotaktisch geführten intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit Photonen einerseits und zusätzlicher Applikation von Kohlenstoffionen andererseits, ähnliche Tumorkontrollraten wie unter Verwendung schneller Neutronen erreichbar waren [Schulz-Ertner et al., 2005]. In der letztgenannten Untersuchung, in die sowohl Patienten mit inoperablen als auch unvollständig resezierten oder rezidivierenden, fortgeschrittenen adenoidzystischen Karzinomen eingeschlossen wurden, konnte unter Verwendung dieser Kombination eine 4-Jahres-Tumorkontrollrate von 77% erreicht werden. Wesentlicher Vorteil dieser Behandlung lag in der weitgehenden Vermeidung langfristiger lokaler Nebenwirkungen durch Präzisierung der Applikation und generell geringerer Toxizität von Kohlenstoffionen [Schulz-Ertner et al., 2005].

Trotz der Entwicklungen und Erfolge auf diesem Gebiet zweifeln auch gegenwärtig noch viele Autoren am Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie im kurativen Sinne [Seaver und Kuehn, 1979; Prokopakis et al., 1999; Khafif et al., 2005] und beschränken die Indikation dieser Behandlungsform auf palliative Fragestellungen bei inoperablen oder bereits chirurgisch behandelten, aber fortgeschrittenen oder rezidivierenden Karzinomen [Seaver und Kuehn, 1979; Vikram et al., 1984; Sur et al., 1997]. In diesem Rahmen konnte der Nutzen der Strahlentherapie mehrfach gezeigt werden [Douglas et al., 2000; Huber et al., 2001; Mendenhall et al., 2004].

Betrachtet man die Therapiemodalitäten im Literaturvergleich sind starke Schwankungen in der Zusammensetzung der Therapiegruppen ersichtlich. Einerseits wurden hohe Raten alleiniger chirurgischer Maßnahmen mit 62-74% berichtet bei gleichzeitig niedrigem Anteil an Patienten (5-24%), die eine Strahlentherapie nach Tumorresektion erhielten [Jones et al., 1997; Issing et al., 2002]. Andererseits verglichen einige Autoren Therapiegruppen, in denen nur 25% der Patienten eine alleinige Resektion und 49-60% der Patienten nach einer Resektion eine Radiotherapie erhielten [Koka et al., 1989; Khan et al., 2001]. Diese erheblichen Schwankungen in der prozentualen Verteilung und der Homogenität der Patientenkollektive verdeutlichen die erheblich erschwerte Vergleichbarkeit.

Da die vorliegende Arbeit Patientendaten aus mehreren Jahrzehnten berücksichtigt, spiegelt sich in diesem Zeitrahmen auch der Wandel von Therapievorstellungen wieder. In Übereinstimmung mit einigen anderen Untersuchungen erhielten relativ viele Patienten eine alleinige chirurgische Therapie (51,4%; n=18), während bei insgesamt nur wenigen Patienten eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt wurde (20%; n=7). Zusätzlich fiel neben der hohen Anzahl R1/2-resezierter Patienten (50%, n=15) auf, dass rund die Hälfte dieser Patienten keine adjuvante Bestrahlung erhielt (53,3%, n=8). Die Erklärung hierfür liegt darin, dass sich ein großer Teil der Patienten in einem länger zurückliegenden Zeitraum vorstellte, in dem der Nutzen einer Radiotherapie adenoidzystischer Karzinome als ungenügend eingestuft wurde. Zusätzlich kamen noch einige Fälle hinzu, in denen eine bereits geplante Radiotherapie aus verschiedenen Gründen nicht durchgeführt werden konnte.

Festzuhalten bleibt, dass häufig eine gute lokale Tumorkontrolle mit tendenzieller Prognoseverbesserung durch eine Strahlentherapie mit adäquater Dosis gelingen kann, der signifikante Einfluss einer Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben jedoch bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte [Mendenhall et al., 2004]. Auch im vorliegenden Kollektiv waren, in Abhängigkeit der verschiedenen Therapiearten und Kombinationen, insbesondere im Hinblick auf die Strahlentherapie keine signifikanten Unterschiede in Tumorkontrolle und im Vergleich der Überlebensraten zu erkennen. Lediglich leichte Tendenzen wurden festgestellt.

Patienten nach chirurgischer Behandlung und anschließender Strahlentherapie waren im Median mit 98 Monaten länger tumorfrei als Patienten, die ausschließlich eine Resektion erhielten und nur 48 Monate tumorfrei verblieben. Weiterhin fiel auf, dass nur in den Patientengruppen mit chirurgischer Resektion allein oder in Kombination mit einer Bestrahlung Patienten zu finden waren, die am Studienende tumorfrei überlebt hatten. Zwei von drei primär mit einer Strahlentherapie behandelten Patienten wiesen eine Vollremission auf. Zusätzlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass retrospektive Untersuchungen in der Literaturübersicht analog der vorliegenden Untersuchung meist Therapiestandards von Jahrzehnten widerspiegeln und ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiemodalitäten erbrachten [Kim et al., 1994; Sur et al., 1997; Khan et al., 2001; Kokemueller et al., 2004].

4.2.6.3 Chemotherapie

Chemotherapeutische Ansätze nehmen, im Gegensatz zur Radiotherapie, in der Behandlung des adenoidzystischen Karzinoms aufgrund geringer Erfolge noch keinen festen Platz ein. Die Verwendung adjuvanter Chemotherapie wird in der Literatur mit bis zu 8% beschrieben [Nascimento et al., 1986; Koka et al., 1989; Khan et al., 2001]. Im vorliegenden Kollektiv war die Rate dieser Therapieform im Rahmen der Primärtherapie mit 14,3% (n=5) im Vergleich höher. Die Indikation zur Chemotherapie wurde in diesen Fällen aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums oder aufgrund von Inoperabilität gestellt. Zusätzlich erhielten in der vorliegenden Untersuchung fast alle Patienten mit einer Fernmetastasierung im weiteren Krankheitsverlauf eine Chemotherapie. Häufig wurden in unserem Kollektiv, wie auch in anderen Untersuchungen, vor allem platinhaltige Chemotherapeutika allein oder in Kombination verabreicht [Schramm et al., 1981; Hill et al., 1997; Airolti et al., 2001].

In der Literatur wurde im Rahmen von Einzelfalldarstellungen oder anhand sehr kleiner Kollektive eine wechselnde Wirksamkeit von Chemotherapeutika bei der Behandlung des adenoidzystischen Karzinoms beschrieben. Unter Verwendung von Chemotherapeutika wurden Vollremissionen nur äußerst selten berichtet.

Alle im Folgenden dargestellten Untersuchungen schlossen in erster Linie Patienten mit fortgeschrittenem adenoidzystischem Karzinom ein. Hierbei handelte es sich vorwiegend um persistierende, aber auch rasch progrediente, lokal rezidivierende und/oder hämatogen metastasierte Karzinome. Mehrere Monate anhaltende Teilremissionen konnten unter Verwendung von Cisplatin mit 5-FU [Hill et al., 1997] sowie Mitoxantron [Verweij et al., 1996] in ungefähr 10-30% der Fälle registriert werden. Unter Chemotherapien mit Cisplatin oder Cisplatin in Kombination mit 5-FU kam es häufig (70%) zumindest zu einer subjektiven Symptomkontrolle [Schramm et al., 1981; Hill et al., 1997]. In 30% der Fälle stellte sich eine Symptomkontrolle bei der Verwendung von Epirubicin ein [Vermorken et al., 1993]. Eine ebenfalls hohe Rate (70%) an vorübergehender Stabilisierung der Erkrankung konnte in einer Untersuchung für Mitoxantron verzeichnet werden [Verweij et al., 1996]. In einer Studie über 36 Patienten mit Speicheldrüsenkarzinomen (davon 22 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom) konnte eine bessere Wirksamkeit von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin gegenüber Vinorelbin allein gezeigt werden [Airolidi et al., 2001]. Insgesamt bestand in der letztgenannten Untersuchung in drei Fällen eine Vollremission und in 8 Fällen eine partielle Remission. Bisher gibt es in der Literatur keinen gesicherten Anhalt dafür, dass mit gegenwärtig verwendeten Chemotherapeutika eine langfristige Remission oder Heilung des adenoidzystischen Karzinoms realisierbar ist [Dodd und Slevin, 2006].

In der vorliegenden Untersuchung verstarben alle chemotherapeutisch behandelten Patienten am adenoidzystischen Karzinom. Bei häufig uneindeutigen Daten zum initialen Ansprechen einer Chemotherapie konnten lediglich zwei Teilremissionen nach einer R1-Resektion registriert werden. Im Rahmen der Chemotherapien aufgrund einer Fernmetastasierung (n=8) kam es im vorliegenden Kollektiv, ähnlich dem Trend in der Literatur, in zwei Fällen zu einer Teilremission und in 6 Fällen zu einer Progredienz der behandelten Befunde. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich diese Erkrankten bereits vor der Primärtherapie in einem lokal und zum Teil auch disseminierten, fortgeschrittenen Tumorstadium befanden.

4.2.7 Krankheitsverlauf im Beobachtungszeitraum

4.2.7.1 Lokaler Progress und Lokalrezidive

Obwohl die ausgesprochene Rezidivneigung adenoidzystischer Karzinome an der Primärtumorlokalisation unumstritten ist, gibt es dennoch dazu sehr unterschiedliche Daten. Der geringe Umfang der untersuchten Gruppen, verschieden lange Beobachtungs-zeitintervalle, variable Tumorlokalisationen, unterschiedliche Therapiemodalitäten und Selektionseffekte trugen in den einzelnen Patientenkollektiven zu einer Heterogenität bei, die auch in der vorliegenden Untersuchung zu beobachten war. Hinzu kommen meist nicht näher bezeichnete Erhebungskriterien, insbesondere bezüglich der Rezidivdefinition, mit der Frage nach einer vorangehenden R0-Resektion oder Vollremission nach einer Strahlentherapie. In vielen Erhebungen ist im Rahmen retrospektiv ausgewerteter Daten aus Nachsorgeuntersuchungen in einigen Fällen nicht sicher nachvollziehbar, inwieweit bei erneuten lokalen Tumorbefunden von einem Rezidiv oder einem Lokalprogress auszugehen ist. Die in der Literatur stark schwankenden Lokalrezidivraten zwischen ungefähr 20% [Koka et al., 1989; Garden et al., 1995; Fordice et al., 1999] bis über 60% [Spiro et al., 1979; Conley und Casler, 1991] untermauern diese Problematik und lassen nur bedingt Vergleiche zu.

Lokal tumorfrei verblieben während der Beobachtungszeit im vorliegenden Kollektiv 58,1% der Patienten (n=18). Insgesamt musste nach einer häufig variablen, klinisch lokal tumorfreien Zeit bei 41,9% (n=13) der Patienten ein lokaler Progress verzeichnet werden; darunter gab es strenggenommen nur drei echte Lokalrezidive. Im Allgemeinen liegen die Lokalrezidivraten um 30-40% [Spiro et al., 1979; Nascimento et al., 1986; Prokopakis et al., 1999; Khan et al., 2001; Sung et al., 2003], was unter Vorbehalt der lokalen Progressinzidenz des vorliegenden Patientenkollektivs entspricht.

Weiterhin charakteristisch für das adenoidzystische Karzinom und die Unvorhersehbarkeit des Krankheitsverlaufs ist die Variationsbreite des Zeitraums, in dem ein Lokalprogress oder Lokalrezidiv auftreten kann. In einer Häufigkeit von 40-73% manifestieren sich Lokalrezidive überwiegend in den ersten 5 Jahren.

Aber auch nach jahrzehntelanger klinischer Tumorfreiheit stellen lokale Rezidive keine Rarität dar [Conley und Casler, 1991; Mendenhall et al., 2004]. Dieses Phänomen zeigte sich auch in unserem Kollektiv, in dem ein Patient über 10 Jahre lokal klinisch tumorfrei verblieb und im 12. Jahr ein Lokalrezidiv entwickelte.

Bei der großen Mehrheit unserer Patienten (69,2%) trat der Lokalprogress innerhalb von zwei Jahren und in 76,9% im Zeitraum von bis zu 5 Jahren auf. Im Vergleich dazu registrierten Prokopakis et al. (1999) in ihrer Untersuchung 50% der Lokalrezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärtherapie. Der Gipfel in der Manifestation eines lokalen Progresses oder Lokalrezidivs liegt in der Literaturübersicht mit der mittleren und medianen Dauer üblicherweise zwischen zwei und 5 Jahren [Matsuba et al., 1986; Prokopakis et al., 1999; Mendenhall et al., 2004; Rapidis et al., 2005].

Bei Betrachtung des progressfreien oder lokalrezidivfreien Intervalls nach Kaplan-Meier schwanken die Literaturangaben ebenfalls erheblich. Nach Mendenhall et al. (2004) betrug die geschätzte Dauer der lokalen Kontrolle nach 5 Jahren 77%, nach 10 Jahren 69%, während andere Autoren Raten von 71% nach 5 Jahren und 44% nach 8 Jahren feststellten [Kim et al., 1994]. In einigen Untersuchungen konnte eine lokale Tumorfreiheit von 95% nach 5 Jahren, 86% nach 10 Jahren und 79% nach 15 Jahren erreicht werden [Garden et al., 1995]. Weitere ähnlich positive Ergebnisse zeigten Überlebensraten von 88% nach 5 Jahren und 77% nach 10 Jahren [Chen et al., 2006]. Im Gegensatz dazu betrug in anderen Beobachtungen die tumorfreie Überlebensrate zum Zeitpunkt von 10 Jahren lediglich 30% [Sur et al., 1997]. In der vorliegenden Arbeit beliefen sich die kumulativen Überlebensraten zur lokalen Kontrolle nach 5 Jahren auf 61%, nach 10 Jahren auf 49,9% und 15 Jahren auf 42,8% mit einem durchschnittlich 13,1 Jahre langen, lokal tumorfreien Intervall (Median 8,3 Jahre). Diese Ergebnisse entsprechen annähernd publizierten Angaben mit Raten von 57% nach 5 Jahren, 45% nach 10 Jahren und 37% nach 15 Jahren [Kokemueller et al., 2004].

In der Literatur wurde vielfach versucht, für die ausgeprägte Lokalrezidivtendenz des adenoidzystischen Karzinoms mutmaßliche Einflussfaktoren zu beschreiben. Kontrovers erörtert wurden in dem Zusammenhang vor allem perineurales und perivaskuläres Wachstum [Kokemueller et al., 2004; Chen et al., 2006], der Resektionsstatus [Haddad et al., 1995] und die Wirksamkeit der Radiotherapie [Garden et al., 1995]. In der vorliegenden Untersuchung konnte, bis auf die Bedeutung des Resektionsstatus für den weiteren lokalen Krankheitsverlauf (Abschnitt 4.2.6.1), kein kausaler Zusammenhang zwischen der Progressinzidenz und den genannten Faktoren festgestellt werden.

4.2.7.2 Fernmetastasen

Die Fernmetastasierung gilt als wesentliche Form der Tumordissemination im Verlauf der Erkrankung mit dem adenoidzystischen Karzinom. Sie tritt bei dieser Tumorentität wesentlich häufiger als Lymphknotenmetastasen auf und wird mit einer Inzidenz zwischen 18 und 40% beschrieben [Kim et al., 1994; Sur et al., 1997; Kokemueller et al., 2004]. In den meisten Untersuchungen liegt die Fernmetastasierungsrate bei 30-40%, in einigen wenigen Beobachtungen bei annähernd 50% und darüber [Matsuba et al., 1986; Kim et al., 1994; Wal et al., 2002]. Das vorliegende Kollektiv wies vergleichend hierzu mit 25,7% eine niedrigere Fernmetastasenrate auf. Diese scheint relativ unterschätzt, insbesondere unter dem Aspekt der kleinen Fallzahl sowie aufgrund des in einigen Fällen unsicheren Ausschlusses von Fernmetastasen abhängig vom Staging-Verfahren. Auch Spiro (1997) beschrieb diese Schwierigkeit, wobei er zusätzlich auf die Problematik hinwies, dass selbst nach Detektion von Metastasen häufig nicht mehr nach weiteren Metastasen gesucht wurde. Zusätzlich ist zu beachten, dass mit zunehmender Beobachtungsdauer die Fernmetastasierungsrate steigt, so dass ein möglicherweise erst nach dem Studienendpunkt manifester hämatogener Befall in der Untersuchung nicht erfasst werden konnte.

Hämatogene Metastasen finden sich beim adenoidzystischen Karzinom am häufigsten in der Lunge, gefolgt von Knochen, Gehirn und Leber [Spiro et al., 1974]. In Einzelfällen wurde über Fernmetastasen des adenoidzystischen Karzinoms in Pleura, Milz, Schilddrüse, Haut, Gehirn und Niere berichtet [Nascimento et al., 1986; Wal et al., 2002; Sung et al., 2003]. Ein Lungenbefall konnte in 60 bis über 80% der Patienten mit Fernmetastasen beobachtet werden [Koka et al., 1989; Spiro, 1997; Fordice et al., 1999], während Knochenmetastasen mit einer Häufigkeit von 18-29% angegeben wurden [Kim et al., 1994; Wal et al., 2002; Sung et al., 2003]. Eine Mehrfachmetastasierung wurde für ca. 25% der Patienten mit hämatogener Streuung beschrieben [Spiro, 1997; Wal et al., 2002]. In der vorliegenden, deutlich kleineren Gruppe von Patienten mit Fernmetastasen musste bei 88,9% der Patienten (n=8) eine Lungenmetastasierung, in 33,3% der Fälle (n=3) ein Knochenbefall und in 44,4% der Fälle (n=4) eine Mehrfachmetastasierung verzeichnet werden.

Typischerweise erfolgt beim deutlich größeren Teil von Patienten die Manifestation der Fernmetastasen erst im längerfristigen Verlauf der Erkrankung, häufig auch nach mehreren Jahren [Conley und Casler, 1991; Kim et al., 1994; Prokopakis et al., 1999]. Diese auffällig lange Latenz mag in vielen Fällen an weniger sensitiven Staging-Verfahren der Vergangenheit liegen. Denkbar wäre aber auch ein Übersehen von okkulten Metastasen, die sich einer bildgebenden Diagnostik aufgrund ihres noch zellulären, d.h. mikroskopischen Stadiums entziehen. Die sehr lange Verdopplungszeit der Tumorzellen in diesen Läsionen von im Mittel 393 Tagen, legt aber nahe, dass nicht selten eine Entstehung von mikroskopischen Fernmetastasen der Erstdiagnose des Primärtumors vorangehen kann [Umeda et al., 1999]. Zusammen mit der gängigen Annahme, dass bei der Erstdiagnose eines adenoidzystischen Karzinoms nur selten mit einer pulmonalen Metastasierung zu rechnen ist, weist dies möglicherweise auf ein routinemäßiges Übersehen von noch okkulten, mikroskopisch kleinen Fernmetastasen hin. Die Empfehlung einer CT-gestützten Bildgebung ist zur Erfassung von Metastasen sehr sinnvoll, jedoch für möglicherweise mit der CT nicht detektierbare Läsionen nicht ausreichend [Brouwer et al., 2005]. In der Literaturübersicht finden sich für den Zeitpunkt der Primärtumordiagnose bemerkenswert niedrige Fernmetastasierungsraten von 0 und 4% und untermauern diese These [Matsuba et al., 1986; Koka et al., 1989; Spiro und Huvos, 1992; Wal et al., 2002; Sung et al., 2003].

Auch im vorliegenden Kollektiv wurden nur bei einem Patienten (2,9%) bereits bei Erstdiagnose des Primärtumors im Hypopharynx Fernmetastasen in der Lunge festgestellt. Dieser Patient verstarb innerhalb von 9 Monaten nach Diagnose des Primärtumors und der Metastasen. Aufgrund lückenhafter Daten konnte retrospektiv nicht für alle restlichen Patienten eine initial bestehende Fernmetastasierung sicher ausgeschlossen werden.

Die zeitliche Relation, in der die Fernmetastasen nach Erstdiagnose des adenoidzystischen Karzinoms üblicherweise auftraten, umfasste einen Zeitrahmen zwischen 11 und 194 Monaten (Median 29). Vergleichend wurden beispielsweise Zeitintervalle von 10 bis 171 Monaten [Sung et al., 2003] und von 24 Monaten vor Erstdiagnose bis 276 Monate danach (Median 47,7 Monate und 48 Monate) [Issing et al., 2002] beschrieben. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass Fernmetastasen beim adenoidzystischen Karzinom üblicherweise mit einer variablen Latenz von weniger als 5 bis zu 15 Jahren auftreten [Matsuba et al., 1986; Hamper et al., 1990].

Die Bedeutung der Fernmetastasierung als ein wichtiger, das Gesamtüberleben wesentlich limitierender Einflussfaktor wird teilweise kontrovers diskutiert. Während einige Autoren keinen nennenswerten Einfluss einer Fernmetastasierung auf das Gesamtüberleben finden konnten, sprach im Gegensatz dazu die Mehrheit diesem Faktor eine äußerst wichtige prognostische Bedeutung im Krankheitsverlauf zu [Matsuba et al., 1986; Kim et al., 1994; Rapidis et al., 2005; Cruz Perez et al., 2006]. Sung et al. (2003) fanden einen signifikanten Unterschied im krankheitsspezifischen Überleben nach 5 und 10 Jahren mit 76% und 48% bei Patienten mit Fernmetastasen versus 88% und 72% bei Patienten ohne hämatogenen Befall. Neben der allgemein schlechteren Prognose aufgrund von Fernmetastasen wurde insbesondere für solche Patienten eine ausgesprochen schlechte Prognose beschrieben, die ungeachtet lokaler Kontrolle Fernmetastasen entwickelt hatten [Matsuba et al., 1986]. Hier wird deutlich, dass eine lokale Tumorfreiheit nicht unbedingt mit einer Fernmetastasenfreiheit einhergeht [Conley und Casler, 1991] und Fernmetastasen durchaus als eigenständiger prognostischer Faktor zu sehen sind.

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Fernmetastasen ab dem Zeitpunkt der Primärtumordiagnose schwankt im Median zwischen ungefähr 36 [Spiro und Huvos, 1992] bis 60 Monaten [Wal et al., 2002]. Im vorliegenden Kollektiv betrug das mittlere und mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Fernmetastasen ab der Erstdiagnose des Primärtumors 81 und 57 Monate, die nach Kaplan-Meier geschätzten Werte lagen bei 93 Monaten.

Nach der Diagnose von Fernmetastasen überlebten die betroffenen Patienten im Median zwischen 27 und 72 Monaten [Spiro et al., 1979; Matsuba et al., 1986; Khan et al., 2001; Wal et al., 2002]. Die kumulierten Überlebensraten nach Diagnose der Metastasierung wurden mit 41% nach 3 Jahren und mit 16% nach 10 Jahren angegeben [Kim et al., 1994]. In der vorliegenden Untersuchung variierten die Intervalle zwischen 2 und 93 Monaten (Median 13 Monate, Mittelwert 27 Monate). Die nach Kaplan-Meier geschätzte kumulative Überlebensrate nach Entdeckung der Metastasen betrug im Mittel und im Median 30 Monate und lag somit verglichen mit anderen Daten im unteren Bereich. Im vorliegenden Kollektiv verstarben 5 von 9 Patienten (55,6%) innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose der Fernmetastasen. In anderen Untersuchungen verstarben etwa ein Drittel der Patienten mit Fernmetastasen innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose der hämatogenen Streuung [Spiro et al., 1979]. Innerhalb von 3 Jahren nach Metastasendiagnose verstarben 54% der Patienten und nach über 10 Jahren 10% [Spiro, 1997].

Sowohl bei Betrachtung der geschätzten Überlebensraten als auch bei direkter Betrachtung des Gesamtüberlebens konnte in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten mit Fernmetastasen im Vergleich zu Patienten ohne Fernmetastasen festgestellt werden.

Trotz des oben erwähnten, prognostisch ungünstigen Einflusses von Fernmetastasen auf die Überlebenszeit und ihre möglicherweise eigenständige Rolle überleben viele dieser Patienten relativ lange und teilweise unter eher geringen Einbußen der Lebensqualität [Matsuba et al., 1986; Wal et al., 2002]. Eine wesentliche Rolle scheint hierbei allerdings die Art der Fernmetastasen zu spielen.

Lungenmetastasen allein gehen im Vergleich zu anderen Metastasierungsformen unter langsamem Progress und geringeren Einschränkungen der Lebensqualität mit einem längerem Überleben einher [Wal et al., 2002]. Insbesondere Knochenmetastasen sind klinisch zusätzlich häufig durch Schmerzen und Invalidität gekennzeichnet und limitieren die Lebensqualität sowie das Überleben deutlich stärker [Sung et al., 2003].

Da eine vorliegende Lungenmetastasierung häufig ohne eine ausgesprochene Beeinträchtigung der Lebensqualität und mit einer längeren Überlebenszeit einhergeht stellt sich die Frage nach Art und dem Ausmaß diagnostischer und therapeutischer Bemühungen. Bei eingeschränkten und gleichzeitig radikalen therapeutischen Möglichkeiten sollten die Notwendigkeit und die Konsequenzen eines besonders häufigen und sensitiven Stagings zur Metastasensuche diskutiert werden [Wal et al., 2002]. Aus einer Diagnose von Fernmetastasen, insbesondere am Anfang der Erkrankung und der im Folgenden dargestellten therapeutischen Strategien, ergibt sich die Notwendigkeit eines effizienteren systemischen Therapieangebots.

Insbesondere der Nutzen chirurgischer Intervention bei Lungenmetastasen ist bei Berücksichtigung der Lebensqualität sehr umstritten. Oft wird eine Metastasektomie aufgrund der langen Überlebenszeit von Patienten und des häufig multiplen Auftretens von Metastasen abgelehnt [Spiro, 1997]. Liu et al. (1999) zeigten dagegen, dass die Resektion pulmonaler Metastasen die Überlebensrate verbessern kann. In ihrer Arbeit beschrieben sie zwar eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84% mit einem Abfall auf 0% nach 14 Jahren, jedoch wurde bei keinem der Patienten eine umfassende Tumorfreiheit erreicht [Liu et al., 1999]. Nach der Meinung einiger Autoren könnten einige wenige Patienten unter bestimmten Bedingungen von der Metastasektomie profitieren. Gerechtfertigt sei ein solches Verfahren bei solitären Metastasen [Kim et al., 1994; Fordice et al., 1999] und guter Differenzierung des Karzinoms in Verbindung mit einem längeren, vorausgegangenen tumorfreien Intervall [Bradley, 2004].

Besteht bei der Erstdiagnose des Primärtumors gleichzeitig eine Fernmetastasierung, stellt sich die Frage, ob diese Patienten anders behandelt werden sollten als Erkrankte ohne Metastasen.

Nach gegenwärtigen Meinungen sollten die therapeutischen Anstrengungen an der Primärtumorlokalisation bei einer parallel vorhandenen Metastasierung nicht geringer sein als bei Patienten ohne Metastasen [Khan et al., 2001]. Allerdings gibt es bisher keinen Anhalt dafür, dass eine durch aggressives Vorgehen erreichte gute lokale Kontrolle einen Patienten vor einer Fernmetastasierung bewahren könnte [Matsuba et al., 1986; Conley und Casler, 1991]. Die Möglichkeit einer Fernmetastasierung sollte daher auch unabhängig vom Primärbefund betrachtet werden. Insgesamt gibt es speziell für diese Konstellation ebenfalls kein adäquates Konzept. Gegenwärtig wird bei einem Großteil der Patienten sowohl am Anfang als auch im Verlauf der Erkrankung eine bestehende Tumordissemination mit Chemotherapeutika behandelt. Die Wirkung einer solchen Behandlung ist bisher allerdings mäßig und hält oft nur vorübergehend an [Dodd und Slevin, 2006]. In sehr vielen Fällen handelt es sich um lokal und vor allem hämatogen weit fortgeschrittene adenoidzystische Karzinome, bei denen meist keine Frühdiagnose von Metastasen erfolgt ist.

Es ist anzunehmen, dass eine Frühdiagnose von möglicherweise schon vorhandenen Metastasen durch sensitive Bildgebung sowie eine folgende, chirurgische Therapie des Primärtumors mit systemischer Therapie der Dissemination die Überlebenszeit der Patienten verbessern könnte. Die Bedeutung einzelner chemotherapeutischer Substanzen bleibt zu evaluieren.

Zusätzlich müsste aufgrund der wahrscheinlich hohen Inzidenz okkulten Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose neben einer ausreichend umfangreichen Therapie an der Primärtumorlokalisation die Möglichkeit bestehen, Hochrisikopatienten für eine Fernmetastasierung zu identifizieren. Auf diese Weise ließe sich zusammen mit dem Angebot einer ausreichend frühzeitigen, adäquaten systemischen oder Immuntherapie die Chance auf ein möglicherweise effizientes Behandlungskonzept des adenoidzystischen Karzinoms erarbeiten.

4.2.7.3 Lymphknotenbefall

Beim Metastasierungsverhalten des adenoidzystischen Karzinoms spielen Lymphknotenmetastasen eine untergeordnete Rolle [Seifert et al., 1984]. Während zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms der oberen Luft- und Speisewege bis zu 60% der Patienten Lymphknotenmetastasen aufweisen, ist dies nur bei einem Bruchteil der Patienten mit einem adenoidzystischen Karzinom der Fall [Werner, 2002]. Das infiltrative Wachstum und die langsame Progredienz an der Primärtumorlokalisation des Karzinoms stellen ideale Voraussetzung zur lymphogenen Metastasierung dar, trotzdem ist die Fernmetastasierung die wesentlich häufigere Form der Dissemination. Adenoidzystische Karzinome metastasieren, wenn überhaupt, erst sehr spät lymphogen [Conley und Casler, 1991].

Während sich die meisten Angaben zur initialen Inzidenz der Lymphknotenbeteiligung deutlich unter oder um 10% bewegen [Koka et al., 1989; Jones et al., 1997; Wal et al., 2002; Kokemueller et al., 2004], finden sich höhere Raten (15-19%) lymphogener Metastasierung meist bei Betrachtung des ganzen Beobachtungszeitraums [Spiro et al., 1979; Conley und Casler, 1991; Kokemueller et al., 2004]. Im vorliegenden Kollektiv musste bei 22,9% (n=8) der Patienten im gesamten Krankheitsverlauf eine Lymphknotenbeteiligung festgestellt werden, wobei initial in 4 Fällen (11,4%) eine echte Lymphknotenmetastasierung vorlag. Bei zwei der 8 Patienten wurde von einer sicheren Infiltration per continuitatem ausgegangen.

Wie auch in anderen Studien beobachtet [Spiro und Huvos, 1992; Issing et al., 2002], beschränkten sich die Primärtumorlokalisationen mit Lymphknotenbeteiligung weitgehend auf die Gl. parotis (n=1), Gl. submandibularis (n=2) und den Hypopharynx/Larynx (n=3) [Spiro und Huvos, 1992]. Lymphknotenmetastasen, ausgehend von adenoidzystischen Karzinomen der Nasen- und Nasennebenhöhlen traten dagegen meist nicht auf [Spiro und Huvos, 1992; Sung et al., 2003].

Die Angaben zur Häufigkeit der Durchführung einer Neck dissection schwanken in der Literatur zwischen 11 und 25% [Nascimento et al., 1986; Khan et al., 2001; Issing et al., 2002]. Im vorliegenden Kollektiv wurde bei insgesamt 25% (n=9) der Patienten eine Neck dissection vorgenommen. In zwei weiteren Fällen wurden Lymphknoten durch eine einfache Lymphknotenexstirpation entfernt. Die Indikation zur Neck dissection war im Einzelnen retrospektiv nicht immer zu eruieren, wobei der Eingriff in den meisten Fällen dazu diente, die Primäroperation bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen zu erleichtern und zu komplettieren.

Werden im Rahmen klinischer und bildgebender Verfahren neben dem Lokalbefund suspekter Lymphknoten festgestellt, sind diese nicht in allen Fällen vom Tumor befallen. Insgesamt waren in der Untersuchung von Stell et al. (1985) bei 15% der Patienten klinisch verdächtige Lymphknoten zu finden. Nach histologischer Untersuchung von Neck dissection Präparaten waren jedoch mit 6-10% weniger Lymphknoten tumorpositiv als angenommen [Spiro et al., 1979; Stell et al., 1985]. Umgekehrt wurde im Rahmen der histologischen Beurteilung elektiver Neck dissection Präparate nicht selten zusätzlich das Vorkommen okkultter Metastasen berichtet [Spiro und Huvos, 1992]. Bezogen auf das Gesamtkollektiv hatten analog dazu in der vorliegenden Untersuchung 11,4% (n=4) klinische sowie 8,6% der Patienten (n=3) klinische, radiologische Anzeichen und den histologischen Nachweis einer Lymphknotenbeteiligung. Okkulte Lymphknotenbefunde fanden sich zusätzlich bei drei Patienten (8,6%) im Rahmen entweder einer elektiven Neck dissection (n=7) oder einer einfachen Lymphknotenexstirpation (n=2).

Insbesondere bei beteiligten Lymphknoten in unmittelbarer Nachbarschaft des Primärtumors sollte an eine Infiltration per continuitatem gedacht werden. Dies ist vorwiegend bei den großen Speicheldrüsen relevant. Hierbei erklärt sich besonders bei adenoidzystischen Karzinomen der Gl. submandibularis ein Lymphknotenbefall eher durch direkte Infiltration als durch lymphogene Metastasierung [Allen und Marsh, 1976; Bosch et al., 1980; Seifert, 1996]. Der Ausschluss einer klassischen Lymphknotenmetastasierung kann in den meisten solcher Fälle jedoch nicht erfolgen [Allen und Marsh, 1976; Bosch et al., 1980].

Trotz der eher untergeordneten Rolle der Lymphknotenmetastasen im Metastasierungsverhalten der adenoidzystischen Karzinome [Conley und Dingman, 1974; Brown, 1999] messen einige Autoren einem Lymphknotenbefall nicht wenig Bedeutung zu [Spiro et al., 1979]. Beim Vergleich von Überlebensraten von Patienten mit und ohne Lymphknotenbeteiligung überlebten die Patienten ohne Metastasen nach 10 Jahren mit 62-64% deutlich länger als die von einer Metastasierung Betroffenen (22-38% nach 10 Jahren) [Spiro und Huvos, 1992; Jones et al., 1997]. Andere Autoren konnten für die histologisch gesicherte Lymphknotenbeteiligung ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Überleben feststellen [Stell et al., 1985; Huber et al., 2001]. In überwiegender Mehrheit konnte die prognostische Bedeutung tumorpositiver Lymphknoten allerdings nicht bestätigt werden [Koka et al., 1989; Sur et al., 1997; Mendenhall et al., 2004]. In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss von Lymphknotenmetastasen auf das Gesamtüberleben oder auf die Rezidivtendenz der 4 Patienten, bei denen initial der Nachweis einer echten Lymphknotenmetastasierung vorlag.

4.2.7.4 Adenoidzystisches Karzinom im heterotopen Speicheldrüsengewebe des zervikalen Lymphknotens

Schwierigkeiten bei der Interpretation von tumorpositiven Lymphknoten ergeben sich nicht nur in der Unterscheidung echter Lymphknotenmetastasen von der Infiltration per continuitatem, sondern insbesondere auch, wenn nach Exstirpation von auffälligem Lymphknotengewebe und histologischer Diagnose eines adenoidzystischen Karzinoms kein Primärtumor auffindbar ist. In Abschnitt 3.9 wird ein solcher Fall aus dem vorliegenden Kollektiv dargestellt.

Die großen Speicheldrüsen unterscheiden sich unter anderem durch das Vorkommen intraglandulärer Lymphknoten. Während sich in der Gl. sublingualis und Gl. submandibularis keine Lymphknoten finden, weist die Gl. parotis etwa 25 Lymphknoten auf. Während der Embryogenese der Gl. parotis durchwandern die Mundschleimhautepithelien ein submuköses lymphozytenreiches Gewebe.

Darauf wird das spätere Vorkommen von intra- und periparotidealen Lymphknoten und parotidealen Lymphknoten mit Speicheldrüsenanteilen zurückgeführt. Diese Erkenntnisse basieren auf Untersuchungen an Föten und Embryonen. In diesen Untersuchungen konnte unter anderem gezeigt werden, dass jede Parotisknospe von lymphatischem Gewebe umschlossen wird [Neisse, 1898].

Heterotopes Speicheldrüsenengewebe im Kopf-Halsbereich ist keine Seltenheit und kommt am häufigsten in parotidealen und zervikalen Lymphknoten vor. Es handelt sich meist um Zufallsbefunde bei histologischen Untersuchungen von Neck dissection Präparaten oder Befunde autoptischer Untersuchungen [Brown et al., 1953; Sheahan et al., 2005]. Genaue Zahlen zur Inzidenz dieser Läsionen sind daher nicht bekannt. Das Gewebe kann prinzipiell Ausgangspunkt für die Entwicklung praktisch aller epithelialen Speicheldrüsenerkrankungen sein. Meist handelt es sich um benigne Läsionen, wobei dann wiederum das Zystadenolymphom die häufigste Tumorentität darstellt [Ferlito et al., 1999].

Erste Berichte zu pathologischen Veränderungen von heterotopem Speicheldrüsenengewebe gehen auf Albrecht und Arzt im Jahre 1910 zurück [Albrecht und Arzt, 1910]. Diese Autoren haben die Entwicklung von Zystadenolymphomen auf heterotope Speichelgangeinschlüsse in parotidealen Lymphknoten zurückgeführt. Bei unvollständiger Kenntnis der Ätiopathogenese von Zystadenolymphomen der Gl. parotis wird die so genannte Heterotopie-Hypothese unter Beteiligung immunologischer Faktoren diskutiert [Teymoortash und Werner, 2005]. Dieser Theorie zur Folge nehmen Zystadenolymphome ihren Ursprung aus den epithelialen Einschlüssen im Bereich der Lymphknoten. Die luminalen Tumorzellen zeigen hierbei einen ähnlichen Aufbau wie die Streifenstückepithelien des normalen Drüsengewebes. Neben der epithelialen Komponente besitzen diese Tumoren eine Stromakomponente mit lymphomonozytären Infiltraten und Lymphfollikeln, die den lymphozytären Infiltraten eines Lymphknotens entsprechen. Diese Theorie wird durch das Vorkommen von Tuberkulose, Metastasen und malignen Lymphomen im lymphatischen Stroma dieser Tumoren unterstützt [Seifert et al., 1980].

Aufgrund beschriebener Zusammenhänge wurde diese Tumorentität, die bisher als monomorphes Adenom gilt, als tumorähnliche Läsion der Speicheldrüsen diskutiert [Teymoortash und Werner, 2005].

Im Gegensatz zu den benignen Läsionen ist die maligne Entartung der Heterotopien selten und wurde in Einzelfällen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Azinuszell- und Mukoepidermoidkarzinomen berichtet [Daniel und McGuirt, 2005]. Ebenfalls existiert in der Literatur der Bericht über ein primär intranodales adenoidzystisches Karzinom. Bei diesem, dem Register der Universität Liverpool entstammenden Fall handelt es sich um einen 51-jährigen Patienten mit einem zwei Zentimeter durchmessenden Knoten kraniojugulär links. Die klinische Untersuchung, Panendoskopie sowie radiologische Bildgebung lieferten bei einer 2-jährigen Beobachtungszeit keinen Anhalt auf einen Primärtumor [Stell et al., 1986].

Der isolierte Nachweis maligner Speicheldrüsentumoren im Bereich der parotidealen und zervikalen Lymphknoten stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Insbesondere wird bei einem solchen Befund am ehesten an eine Lymphknotenmetastase eines okkulten Karzinoms gedacht, welches noch nicht klinisch manifest ist. Eine sorgfältige Staginguntersuchung zur Tumorsuche ist erforderlich. Bei fehlendem Nachweis eines Primärtumors nach klinischen, endoskopischen und radiologischen Untersuchungen, wie im vorliegenden Fall geschildert, wäre eine seltene Entartung ektoper Speicheldrüsen einschüsse in Lymphknoten denkbar. Diese Karzinome sollten bei fehlendem Nachweis eines Primärtumors nicht als CUP-Syndrom wie Plattenepithelkarzinome der oberen Luft- und Speisewege bezeichnet werden, sondern korrekterweise als Karzinome im heterotopen Speicheldrüsen gewebe des zervikalen Lymphknotens.

Drei Kriterien sollten erfüllt sein, um die Diagnose eines primären Speicheldrüsentumors in einem zervikalen Lymphknoten zu stellen [Zajtcuk et al., 1982]: 1. topographische Trennung zwischen zervikalem Tumor und oralem Speicheldrüsen gewebe, 2. Langzeitbeobachtung des Patienten nach Operation des zervikalen Tumors zum Ausschluss des Primärtumors und 3. Nachweis der charakteristischen histologischen Struktur eines Speicheldrüsentumors.

Der fehlende Nachweis eines Primärtumors bei einem intranodalen Speicheldrüsenkarzinom lässt ebenfalls an eine spontane Regression des Tumors nach lymphogener Metastasierung denken, wie dies beispielsweise bei malignen Melanomen der Fall sein kann. Dieses Verhalten wurde jedoch bei adenoidzystischen Karzinomen bisher nicht beschrieben.

Obwohl die maligne Entartung von heterotopem, zervikalem Speicheldrüsen Gewebe selten ist, sollte bei nicht auffindbarem Primärtumor nach Tumorsuche über einen längeren Zeitraum an ein adenoidzystisches Karzinom im heterotopen Speicheldrüsen Gewebe des Lymphknotens gedacht werden.

4.3 Überlebenszeitanalyse und Tumorstatus

4.3.1 Gesamtüberleben, tumorfreies Überleben und Tumorstatus

Bei Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit adenoidzystischem Karzinom erscheint im langfristigen Zeitverlauf und bei Einzelbetrachtung der 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensintervalle typisch, dass häufig mindestens ein Drittel, teilweise auch die Hälfte der Patienten, den Zeitraum von 5 Jahren nach Erstdiagnose nicht überleben [Spiro und Huvos, 1992; Khan et al., 2001; Kokemueller et al., 2004; Mendenhall et al., 2004]. In keinem Intervall versterben anteilig so viele Patienten wie in den ersten 5 Jahren, trotzdem erscheint ein Langzeitüberleben der verbleibenden Patienten mit oder ohne manifesten Tumor über längere Zeit hinweg ebenfalls nicht ungewöhnlich [Matsuba et al., 1986; Conley und Casler, 1991; Kim et al., 1994]. Nicht selten versterben einige dieser Patienten wiederum auf 10 bis 15 Jahre verteilt am adenoidzystischen Karzinom.

Im Vergleich zu den schlechteren Überlebensraten anderer Malignome der Speicheldrüsen wie Plattenepithelkarzinomen und Mukoepidermoidkarzinomen sowie undifferenzierten Karzinomen der Speicheldrüsen mit 40% sowie 25% nach 5 Jahren [Chilla et al., 1980; Seifert et al., 1984] erscheinen die 5-Jahres-Überlebensraten der adenoidzystischen Karzinome mit 65-79% deutlich besser [Chilla et al., 1980; Seifert et al., 1984; Spitz und Batsakis, 1984; Kim et al., 1994].

In den weiteren 10 Jahren dagegen kommt es trotz insgesamt optimistisch erscheinender 5-Jahres-Überlebensraten zu einem fortschreitenden Abfall der Überlebenskurve der Patienten mit adenoidzystischem Karzinom [Kim et al., 1994] mit einer Rate von 43% nach 10 Jahren [Kim et al., 1994]. Eine optimale Beurteilung der Rezidivfreiheit erfordert also eine längerfristige Beobachtung über mindestens 10 Jahre [Szanto et al., 1984; Sur et al., 1997].

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Literatur bewegen sich annähernd oder knapp über 70% nach 5 Jahren, um 60% nach 10 Jahren und um 40% nach 15 Jahren [Ampil und Misra, 1987; Conley und Casler, 1991; Spiro und Huvos, 1992]. Das Gesamtüberleben der Patienten lag in der vorliegenden Untersuchung meist unter den bereits publizierten Ergebnissen und betrug nach 5 Jahren 54,5%, nach 10 Jahren 43,7% und nach 15 Jahren 23,8% mit einer durchschnittlichen Überlebenswahrscheinlichkeit von 9,5 Jahren (8,5 Median). Einige Untersuchungen zeigten allerdings der vorliegenden Arbeit entsprechende Daten [Szanto et al., 1984; Kokemueller et al., 2004; Mendenhall et al., 2004].

Bemerkenswert ist, dass die krankheitsspezifischen Überlebensraten in der Literaturübersicht meist höher ausfielen als die Schätzung des Gesamtüberlebens mit tumorspezifischen Überlebensraten nach 5 Jahren zwischen 72-89%, nach 10 Jahren von 58-67% und nach 15 Jahren von 40-55% [Fordice et al., 1999; Khan et al., 2001; Sung et al., 2003]. Die Erklärung ist möglicherweise nicht direkt beim adenoidzystischen Karzinom zu suchen, sondern mit einer speziellen Alters- und somit Morbiditätsstruktur der betroffenen Kollektive zu erklären. Das Gesamtüberleben wird maßgeblich davon beeinflusst, dass Patienten aufgrund ihres Alters zusätzlich zum Karzinom unter anderem an Krankheiten leiden und versterben, deren Inzidenz um ein vielfaches höher ist als die des adenoidzystischen Karzinoms. Die Verwendung krankheitsspezifischer Überlebensraten wäre besonders bei Untersuchungen zum adenoidzystischen Karzinom wünschenswert, da ein beachtlicher Anteil nicht direkt in Folge dieses Tumors verstirbt. Dies ist jedoch aufgrund der ohnehin schon kleinen Kollektive schwierig zu realisieren.

In der Literatur wurden tumorfreie Überlebensraten zwischen 57-65% nach 5 Jahren, 45-52% nach 10 Jahren und 30-37% nach 15 Jahren berichtet. Im Vergleich ergaben sich für das vorliegende Kollektiv in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ebenfalls niedrigere Raten mit einer tumorfreien 5-Jahres-Überlebensrate von 49% und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 44,1%; die 15-Jahres-Überlebensrate lag bei 37,8%. Die durchschnittliche tumorfreie Überlebensrate betrug 11,7 Jahre (Median 5 Jahre).

Vielfach wurden verschiedene Einflussfaktoren erörtert, die im Rahmen von Überlebensanalysen das Gesamt- und tumorfreie Überleben der Patienten limitieren sollen. Es handelt sich hierbei neben histologischen Faktoren wie Subtyp und perineurale Invasion um Variablen wie T-Stadium, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, Therapiemodalitäten und Resektionsstatus. Es existiert eine Vielzahl von Untersuchungen zu einzelnen Faktoren mit entsprechend gegenläufigen Ergebnissen. Die Rolle dieser Faktoren in der Literaturübersicht sowie für das vorliegende Kollektiv ist in dieser Arbeit jeweils unter den speziellen Merkmalen erörtert. Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Arbeit der Resektionsstatus im Log-Rank-Test als einziger statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben und das lokale tumorfreie Überleben (Abschnitt 4.2.6.1) nachgewiesen werden konnte.

In der vorliegenden Untersuchung war neben der Überlebenszeitanalyse der Überlebens- und Tumorstatus der Patienten zum Ende der Erhebungszeit von Bedeutung. Zum Stichtag lebten 9 von 35 Patienten (25,7%). Sieben davon (20%) ohne Anhalt eines Tumorbefalls jeglicher Art. Zwei Patienten (5,7%) überlebten zu diesem Zeitpunkt mit manifester Tumorerkrankung. Der Großteil des Patientenkollektivs (n=26, 74,3%) war zum Ende der Erhebung verstorben. Bei 16 Patienten (45,7%) muss das adenoidzystische Karzinom als Todesursache angenommen werden, 7 Patienten (20%) verstarben aus anderen Gründen. Im Vergleich beschrieben Conley und Casler (1991) im Rahmen ihrer Untersuchung, die insgesamt 406 Patienten mit adenoidzystischem Karzinom umfasste, einen höheren Anteil von 30% an tumorfreien Patienten, die am Ende der Erhebung noch lebten. Mit manifestem adenoidzystischen Karzinom überlebten in der genannten Studie 17% der Betroffenen. Dies waren ebenfalls mehr als in der vorliegenden Untersuchung.

Weiterhin ergab sich mit 47% ein mit unserem Kollektiv (46%) vergleichbares Aufkommen an tumorbedingt verstorbenen Patienten [Conley und Casler, 1991]. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Beobachtungen, in denen der Anteil dieser Patienten mit 47% angegeben wurde [Wal et al., 2002]. Verglichen mit dem Kollektiv von Conley mit 4% verstarben im Rahmen der vorliegenden Untersuchung mit 20% relativ viele Patienten aus anderen Gründen als dem adenoidzystischen Karzinom [Conley und Casler, 1991]. Es ist anzunehmen, dass sich hierbei die Unterschiede im Literaturvergleich zum Teil durch eine ungleiche tumorabhängige und -unabhängige Morbiditätsstruktur der Kollektive erklären lassen.

4.4 Prognostische Bedeutung immunhistochemischer Marker

Im Rahmen immunhistochemischer Zusatzdiagnostik bei Speicheldrüsentumoren gibt es eine Reihe von bereits zum Teil länger etablierten Markern, welche der verfeinerten morphologischen Klassifikation dienen. Sie werden in erster Linie zur genaueren zellulären Differenzierung verwendet und können zur Erfassung des Funktionszustands der Zellen und ihrer proliferativen Aktivität beitragen [Moll, 1993; Seifert, 1996]. In der Routinediagnostik handelt es sich im Bereich des Zytoskeletts vorwiegend um Zytokeratine zur Darstellung epithelialer Tumorzellen [Moll, 1993]. Ebenfalls bedeutsam sind Aktin und Myosin sowie das Sekretionsprodukt S-100, die als Marker für myoepitheliale sowie modifizierte myoepitheliale Zellen gelten [Barrett und Scully, 1994; Araujo et al., 1994].

Der Ansatz, Tumorpatienten anhand klinischer oder gewebsspezifischer Faktoren einem Risikoprofil zuzuordnen und daraus prognostische und therapeutische Konsequenzen zu ziehen, stellt keine neue Idee bei der Behandlung bösartiger Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich dar. Der Nachweis relevanter Tumor- und Prognosemarker war und ist Gegenstand vieler wissenschaftlicher Untersuchungen zu malignen Tumoren. Für das adenoidzystische Karzinom im Speziellen wurden mit wechselnden Ergebnissen viele Marker unter klinischen und zum Teil prognostischen Gesichtspunkten analysiert.

In einigen Arbeiten handelt es sich um Proliferationsmarker (Ki-67), Zellrezeptoren/Onkogene (EGF, p53, bcl-2, HER2/neu) und Hormone oder hormonartige Substanzen (Cathepsin-d) sowie Zellmembranantigene wie z. B. Lectine. Im Folgenden sind mehrere dieser Faktoren dargestellt, wobei es sich meist um Einzelarbeiten zu jeweils speziellen Faktoren handelt. In einigen dieser Untersuchungen wurde eher allgemein die immunhistochemische Abgrenzung zu anderen Tumoren beschrieben und/oder eine Analyse kleiner Kollektive vorgenommen [Murakami et al., 1992; Giannoni et al., 1995; Beltran et al., 2006]. Daneben existieren aber auch wenige Arbeiten, in denen die prognostische Bedeutung bestimmter Faktoren spezifisch anhand größerer Patientengruppen mit adenoidzystischem Karzinom diskutiert wurde [Nordgard et al., 1997; Zhang et al., 2005; Cruz Perez et al., 2006].

Im Rahmen immunhistochemischer Färbungen ist Ki-67 aus der Gruppe der Proliferationsmarker weit verbreitet und wird allgemein oft im Zusammenhang mit einem hohen Grading und der Differenzierung gesehen [Giannoni et al., 1995]. Das adenoidzystische Karzinom exprimiert diesen Marker im Vergleich zu anderen Speicheldrüsentumoren stärker [Murakami et al., 1992; Beltran et al., 2006] und besonders ausgeprägt im soliden Subtyp [Murakami et al., 1992]. In einer Studie mit 44 adenoidzystischen Karzinomen ist es gelungen, die Ki-67 Expression als einen unabhängigen Faktor für die Kurzzeitprognose der Patienten zu definieren [Nordgard et al., 1997].

Im Rahmen von Untersuchungen zu Zellrezeptoren und Onkogenen gibt es einige Arbeiten, die anhand großer Kollektive und zum Teil unter Verwendung multivariater Analysen prognostisch aussagekräftige Ergebnisse zu diesen Faktoren lieferten [Franchi et al., 1999; Zhang et al., 2005; Cruz Perez et al., 2006]. So wird der höheren Expression von p53 eine schlechtere Prognose für den Verlauf zugesprochen [Jia et al., 2004; Cruz Perez et al., 2006], ebenso dem Auftreten der hohen Expression von bcl-2, das invers zum Apoptoseindex steht [Jia et al., 2004]. Dagegen wird der Faktor HER2/neu in adenoidzystischen Karzinomen eher gering exprimiert, so dass diesem keine prognostische Bedeutung beigemessen wird [Dori et al., 2002].

Eine prognostische Bedeutung beim adenoidzystischen Karzinom konnte für eine erhöhte Expression von NF-kappaB, iNOS, VEGF [Zhang et al., 2005], für eine niedrige Expression von E-Cadherin [Franchi et al., 1999] sowie von p27 [Takata et al., 1999] im Sinne einer größeren Metastasierungstendenz und zum Teil eines signifikant erniedrigten Überlebens [Zhang et al., 2005] beobachtet werden.

Eine Gruppe von intensiv untersuchten Faktoren ist auch die Gruppe der Galectine, einer an Zahl wachsenden Familie von β -galactosidasebindenden Lectinen, die anhand ihrer charakteristischen Aminosäuresequenz identifiziert werden können [Plzak et al., 2004]. Diese Proteine finden sich in großem Umfang in verschiedenen Geweben und Zellen, unter der Annahme, dass sie dort in zahlreiche physiologische und pathologische Vorgänge involviert sind. Galectin-3 mit einem Molekulargewicht von 31 kDa, früher bekannt als das Mac-2-Antigen, ist eines der meistuntersuchten Mitglieder der Lectinfamilie. Galectin-3 wird für diverse zellbiologische Vorgänge wie Zellwachstum, Adhäsion, Differenzierung, Angiogenese und Apoptose eine Rolle zugesprochen [Ochieng et al., 2004]. Jüngste Untersuchungen sprechen dafür, dass Galectin-3 aufgrund seiner Beteiligung an Angiogenese, Zell-Matrix-Interaktion, hämatogener Dissemination und Extravasation möglicherweise ein relevanter Marker für die Aggressivität und die Metastasierung von malignen Tumoren ist [Takenaka et al., 2004]. Die Expression von Galectin-3 ist insbesondere assoziiert mit der Tumordinvasion sowie dem Metastasierungspotential von Schilddrüsen- und Magenkarzinomen [Lotan et al., 1994; Xu et al., 1995]. Im Gegensatz dazu verhält sich die Galectin-3-Expression in Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinomen invers zur Metastasierungsrate [Castronovo et al., 1996; Pacis et al., 2000; Shimamura et al., 2002]. Eine variable Galectin-3-Expression in Abhängigkeit der verschiedenen Tumorentitäten könnte also theoretisch möglich sein. Denkbar wäre aber auch, dass der Ort der Galectin-3-Expression in der Zelle selbst Ausdruck unterschiedlicher Vorgänge ist, welche mit der Tumordifferenzierung, dem Tumorverhalten sowie den klinischen Eigenschaften assoziiert sein könnten. Hinweise darauf ergeben sich aus diversen Untersuchungen.

Galectin-3 findet sich sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma und fungiert möglicherweise als Shuttle zwischen beiden Kompartimenten [Davidson et al., 2002]. Im Rahmen von Untersuchungen zur Galectin-3-Expression im Prostatakarzinom und im Plattenepithelkarzinom der Zunge konnte nachgewiesen werden, dass die Expression im Zytosol oder im Nucleus jeweils an gegensätzliche biologische Aktivitäten gekoppelt war [Honjo et al., 2000; Califice et al., 2004]. Während die verstärkte Galectin-3-Expression im Zytosol von Zellen des Prostatakarzinoms mit verstärktem Tumorwachstum und Angiogenese sowie mit verminderter Apoptosefähigkeit assoziiert werden konnte, bestand bei verstärkter Galectin-3-Expression im Nucleus ein gegenteiliger, allgemein antitumoraler Effekt [Califice et al., 2004]. Analog dazu konnte in der Untersuchung von Plattenepithelkarzinomen der Zunge gezeigt werden, dass die nukleäre Galectin-3-Expression beim neoplastischen Progress vom Normalzustand zum Karzinom abnahm, während im Zytosol parallel dazu eine Zunahme der Galectin-3-Expression zu verzeichnen war [Honjo et al., 2000].

Neben dieser potenziellen Beteiligung des Galectin-3 an proliferativen und invasiven Effekten steht trotz gegenteiliger Beobachtungen [Penner et al., 2002] ebenfalls der Einfluss dieses Lectins auf die Zelldifferenzierung im Raum [Xu et al., 1995; Ferrazzo et al., 2006]. In einer Untersuchung der Galectin-3-Expression in adenoidzystischen Karzinomen und polymorphen low-grade Adenokarzinomen fand sich im Vergleich bei letzteren eine Färbung nahezu aller Tumorzellen, während sich bei den adenoidzystischen Karzinomen lediglich die luminalen Zellen anfärbten [Ferrazzo et al., 2006]. Darüber hinausgehend wurden in dieser Arbeit Unterschiede bei der Reaktion verschiedener Zellkompartimente und Tumorsubtypen beim adenoidzystischen Karzinom festgestellt. Das Zytosol der polymorphen low-grade Karzinome färbte sich regelhaft, während beim adenoidzystischen Karzinom meist nur die Zellkerne eine Galectin-3 Reaktion zeigten, die beim tubulären Subtyp am intensivsten ausfiel [Ferrazzo et al., 2006]. Anhand dieser Ergebnisse und der Annahme einer besseren Prognose polymorpher low-grade und tubulärer adenoidzystischer Karzinome gehen die Autoren davon aus, dass die Rolle des Galectin-3 eher in der Differenzierung als in der Invasivität und Metastasierung liegt [Ferrazzo et al., 2006]. Zu erwähnen ist, dass in der genannten Untersuchung keine klinischen Daten wie Überleben, Tumorstadium, Fernmetastasierung oder Tumorprogress direkt mit immunhistochemischen Ergebnissen oder histologischen Subtypen in Verhältnis gesetzt wurden.

Welche Bedeutung der Ort der verstärkten Galectin-3-Expression in der Tumorzelle selbst für die Tumordifferenzierung und das Metastasierungsverhalten des adenoidzystischen Karzinoms haben könnte, bleibt zu eruieren. Bei weiteren Untersuchungen sollte ebenfalls bedacht werden, dass das Maß der Galectin-3-Expression auch vom Tumorstadium abhängen könnte, zumal einige Autoren von einer zunehmenden Entdifferenzierung des adenoidzystischen Karzinoms im Krankheitsverlauf sprechen [Yamamoto et al., 1992]. Für die Evaluation der Wertigkeit mehrerer, möglicherweise an Galectin-3 gebundener Faktoren untereinander, wie histologische Differenzierung und Fernmetastasierung, gilt die Forderung nach einem direkten Vergleich in Studien und unter gleichen Bedingungen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 48,6% Patienten eine verstärkte Galectin-3-Expression festgestellt werden. Es färbten sich in diesen Fällen im Wesentlichen das Zytoplasma der Tumorzellen, in einigen Fällen der Kern sowie vom adenoidzystischen Karzinom infiltrierte Nerven vermehrt an. Die verstärkte Expression erschien im vorliegenden Kollektiv hoch signifikant häufiger in Tumoren von Patienten mit nachgewiesener Fernmetastasierung ($p < 0,001$). Ein Hinweis auf die verstärkte Galectin-3-Expression in bestimmten histologischen Subtypen konnte nicht festgestellt werden. Zusätzlich wurde bei allen Patienten mit initialer Lymphknotenbeteiligung eine verstärkte Galectin-3-Expression beobachtet. Die kleine Anzahl von Patienten mit Lymphknotenmetastasen ($n=4$) erlaubt allerdings trotz signifikantem Unterschied im Fishers Exakten Test ($p < 0,05$) keine sichere Aussage über eine Assoziation mit der Galectin-3-Expression.

Angesichts der insgesamt geringen Fallzahl, insbesondere der Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen ($n=9$), lassen sich aus diesen Ergebnissen keine uneingeschränkten prädiktiven Aussagen oder konkreten Empfehlungen ableiten. Zusätzlich konnte in einigen wenigen Fällen kein sicherer Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. Das Ergebnis zeigt jedoch, dass eine Assoziation von Galectin-3-Expression und Fernmetastasen bestehen könnte.

Beim Vergleich des tumorfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens für Patienten mit positiver versus negativer Galectin-3-Expression mit Hilfe des Log-Rank-Tests konnte kein statistisch signifikanter Bezug nachgewiesen werden. Der Vergleich der Überlebenskurven auf explorativer Ebene und die Analyse des Überlebens- und Tumorstatus in der Gruppe der am adenoidzystischen Karzinom Verstorbenen weisen allerdings auf ein tendenziell längeres (tumorfreies) Überlebensintervall von Patienten mit negativem Ausfall der Galectin-3-Expression hin. Bei genauerer Betrachtung des Überlebens- und Tumorstatus sind in der Gruppe der am adenoidzystischen Karzinom Verstorbenen signifikant ($p=0,005$) mehr Patienten mit positivem Ausfall der Galectin-3-Expression zu finden als in der Gruppe der Patienten, die ohne Anhalt für ein manifestes adenoidzystisches Karzinom am Ende der Untersuchung überlebten.

Nach sorgfältiger Evaluation der vorliegenden Ergebnisse könnte mit dem vorliegenden kleinen, aber detailliert recherchierten Kollektiv von Patienten mit adenoidzystischem Karzinom ein Zusammenhang zwischen Fernmetastasierung und der Galectin-3-Expression im Gewebe des Primärtumors festgestellt werden. Ob dies möglicherweise einen Ausblick auf eine immunhistochemische, Galectin-3 gestützte Identifikation von Patienten mit Fernmetastasen oder höherem Metastasierungspotential erlaubt, bleibt zu eruieren. Inwieweit die Expression von Galectin-3 tatsächlich dazu geeignet sein könnte, Risikopatienten im Hinblick auf das Fernmetastasierungspotential und zusätzlich im Hinblick auf einen insgesamt prognostisch ungünstigeren Verlauf zu beschreiben, bleibt ebenfalls zukünftigen Studien mit umfangreicheren Stichproben zur Beantwortung überlassen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Durch seine klinische Unvorhersehbarkeit mit variablen Verläufen und durch langsames, aber destruierendes Wachstum nimmt das adenoidzystische Karzinom eine Sonderstellung innerhalb der malignen Erkrankungen des Kopf-Hals-Bereiches ein. Trotz vielfältiger therapeutischer Bemühungen ist der Krankheitsverlauf auch heute noch typischerweise langwierig und durch Lokalrezidive sowie Fernmetastasen gekennzeichnet.

Ein hoher Stellenwert beim adenoidzystischen Karzinom kommt prognostischen Faktoren zu. Oft wurden im Rahmen von Untersuchungen Einzelaspekte und ihre prognostische Bedeutung unter jeweils sehr verschiedenen klinischen Bedingungen diskutiert. Hieraus ergibt sich bei eingeschränkter Vergleichbarkeit eine Vielfalt von Daten und kontroversen Diskussionen zur prädiktiven Bedeutung klinisch-pathologischer Faktoren. Da die Gesamtinzidenz dieser Tumorentität insgesamt niedrig ist, ist häufig nur die retrospektive Evaluation kleiner Kollektive möglich. Bei sorgfältiger Datenerhebung und Auswertung stellen diese Untersuchungen jedoch eine wichtige Informationsquelle dar.

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift war eine vollständige Darstellung klinischer und pathologischer Charakteristika des vorliegenden, 35 Patienten umfassenden Kollektivs mit adenoidzystischem Karzinom. Die Grundlage dieser Untersuchung bestand in der sorgfältigen Erfassung und Evaluation von Überlebenszeiträumen und des Tumorverhaltens im Verlauf sowie von Faktoren, für die in der Literatur eine wesentliche prognostische Bedeutung diskutiert wurde. Dies waren insbesondere Parameter wie Therapiemodalitäten, Resektionsränder und histologische Eigenschaften.

Anhand des vorliegenden Kollektivs bestätigte sich der vielfach propagierte signifikante Einfluss des Resektionsstatus auf die Gesamtüberlebensrate. Patienten mit einem tumorfreien Resektionsstatus überlebten nach 5, 10 und 15 Jahren mit 77,1%, 67,5% und 48% signifikant länger ($p=0,0088$) als Patienten mit Tumorbefall der Schnittländer mit 33,3%, 22,2% und 11,1%. Analog hierzu bestand bei Patienten mit einer R0-Resektion signifikant häufiger ($p=0,001$) eine lokale Tumorkontrolle als bei Patienten mit einer initialen R1-Resektion.

Aus den vorliegenden Ergebnissen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prognose und Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Drüsenart, perineuraler Invasion, histologischem Subtyp, T-Stadium und Therapieart abgeleitet werden. Der vielfach diskutierte Lokalprogress- und Lokalrezidivgipfel innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose fand sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Auch wurden die charakteristischerweise sehr variablen Latenzintervalle der Fernmetastasierung mit eher späterer Manifestation nach Jahren beobachtet. In der vorliegenden Untersuchung gab es zudem Hinweise darauf, dass eine erhöhte Galectin-3-Expression vermehrt mit einem kürzeren Überleben assoziiert sein könnte. Bei Betrachtung des Überlebens- und Tumorstatus fanden sich in der Gruppe der am adenoidzystischen Karzinom Verstorbenen signifikant ($p=0,005$) mehr Patienten mit positivem Ausfall der Galectin-3-Expression als in der Gruppe der Patienten, die ohne Anhalt für ein manifestes adenoidzystisches Karzinom überlebten.

Obwohl entsprechend der Literatur und der vorliegenden Ergebnisse zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch kein optimales therapeutisches Konzept für die Behandlung adenoidzystischer Karzinome existiert, scheint eine radikale Resektion mit nachfolgender Bestrahlung die lokale Tumorkontrolle wesentlich zu verbessern. Allerdings können bei über der Hälfte der Patienten auch nach länger zurückliegender Primärtherapie und ungeachtet guter lokaler Tumorkontrolle Fernmetastasen auftreten. Das resultiert in einer deutlich schlechteren Prognose der betroffenen Patienten. Fernmetastasen stellen somit das Hauptproblem im Management des adenoidzystischen Karzinoms dar.

Aufgrund der hohen Inzidenz okkult pulmonaler Metastasen und ihrer prognostischen Bedeutung sollten diese in die Therapie des Primärtumors einbezogen werden. Gegenwärtig gibt es noch keine richtungsweisenden Optionen für die Behandlung von Fernmetastasen des adenoidzystischen Karzinoms. Neben der aggressiven Therapie des Primärtumors sollte daher ein effektives therapeutisches Gesamtkonzept für Patienten mit adenoidzystischem Karzinom erarbeitet werden. Hierzu ist neben der forcierten Frühdiagnose von Fernmetastasen die Möglichkeit wichtig, Hochrisikopatienten für die Entwicklung von Fernmetastasen identifizieren zu können.

In weiterer Konsequenz ist es essenziell, diesen Patientengruppen auch eine angemessene systemische Chemotherapie oder Immuntherapie anzubieten. Für beide Aspekte gibt es zur Zeit keine aussagefähigen Daten.

Tumormarker könnten, in den diagnostischen Prozeß eingliedert, dazu beitragen, auf nicht invasive Weise Patienten zu detektieren, die einen aggressiveren Krankheitsverlauf zu erwarten haben. Eine solche Einteilung in Risikogruppen könnte sich im klinischen Gesamtkonzept sowohl auf weitere diagnostische Konsequenzen als auch auf das Ausmaß der Radikalität therapeutischer Maßnahmen auswirken. Im Rahmen immunhistologischer Untersuchungen bestand in der vorliegenden Arbeit im Fishers Exakten Test eine hochsignifikante Assoziation zwischen der positiven Galectin-3-Expression im Tumorgewebe und dem Nachweis von Fernmetastasen. Es besteht Bedarf an weiteren Untersuchungen, deren Ziel es sein sollte, Beiträge zum weiteren klinischen Verständnis dieser Tumorentität zu leisten und Tumorcharakteristika auch für Therapieoptionen in weiteren Untersuchungen zu überprüfen.

6 Literaturverzeichnis

Airolidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, Bumma C (2001): Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 91:541-7.

Albrecht H, Arzt L (1910): Beiträge zur Frage der Gewebsverirrung. I. Papilläre Cystadenome in Lymphdrüsen. *Frankfurt Z Pathol* 4:47-69.

Allen MS, Jr., Marsh WL, Jr. (1976): Lymph node involvement by direct extension in adenoid cystic carcinoma. Absence of classic embolic lymph node metastasis. *Cancer* 38:2017-21.

Ampil FL, Misra RP (1987): Factors influencing survival of patients with adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *J Oral Maxillofac Surg* 45:1005-10.

Araujo VC de, Carvalho YR, Araujo NS de (1994): Actin versus vimentin in myoepithelial cells of salivary gland tumors. A comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77:387-91.

Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY (1990): Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:290-3.

Azar T, Abdul-Karim FW, Tucker HM (1998): Adenoid cystic carcinoma of the trachea. *Laryngoscope* 108:1297-300.

Barrett AW, Scully C (1994): S100 protein in oral biology and pathology. *J Oral Pathol Med* 23:433-40.

Bauer WH, Fox RA (1945): Adenomyoepithelioma (cylindroma) of palatal mucous glands. *Arch Pathol* 39:96.

Beltran D, Faquin WC, Gallagher G, August M (2006): Selective immunohistochemical comparison of polymorphous low-grade adenocarcinoma and adenoid cystic carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 64:415-23.

Billroth T (1856): Die Cylindergeschwulst. In: Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße, nebst Beobachtungen aus der königlichen chirurgischen Universitätsklinik zu Berlin. Berlin: G. Riemer, pp 55-69.

Billroth T (1859): Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. *Virchows Arch Pathol Anat* 17:357-375.

Bosch A, Brandenburg JH, Gilchrist KW (1980): Lymph node metastases in adenoid cystic carcinoma of the submaxillary gland. *Cancer* 45:2872-7.

Bradley PJ (2004): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 12:127-32.

Brouwer J, Bree R de, Hoekstra OS, Golding RP, Langendijk JA, Castelijns JA, Leemans CR (2005): Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? *Laryngoscope* 115:1813-7.

Brown JS (1999): Prognostic factors in oral, oropharyngeal and salivary gland cancer. In: Booth PW, Schendel SA, Hausamen J-E (eds): *Maxillofacial surgery* (Volume 1). Edinburgh London New York: Churchill Livingstone, pp 291-308.

Brown RB, Gaillard RA, Turner JA (1953): The significance of aberrant or heterotopic parotid gland tissue in lymph nodes. *Ann Surg* 138:850-6.

Califice S, Castronovo V, Bracke M, Brule F van den (2004): Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene* 23:7527-36.

Castronovo V, Brule FA van den, Jackers P, Clausse N, Liu FT, Gillet C, Sobel ME (1996): Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J Pathol* 179:43-8.

Chan SS, Walters MN (1984): Adenoid cystic carcinoma of prostate. Report of a case. *Pathology* 16:337-8.

Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, Phillips TL, Fu KK, Eisele DW (2006): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: Prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:152-9.

Chilla R (1995): Diagnostik und Therapie der Speicheldrüsentumoren. *HNO* 43:681-94.

Chilla R, Schrot R, Eysholdt U, Droese M (1980): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Controllable und uncontrollable factors in treatment and prognosis. *ORL* 42:346-367.

Chomette G, Auriol M, Tranbaloc P, Vaillant JM (1982): Adenoid cystic carcinoma of minor salivary glands. Analysis of 86 cases. Clinico-pathological, histoenzymological and ultrastructural studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 395:289-301.

Conley J (1975): *Salivary Glands and the Facial Nerve*. Stuttgart: Thieme.

Conley J, Casler JD (1991): *Adenoid cystic cancer of the head and neck. With a contribution on pathology by Karl Perzin*. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag.

Conley J, Dingman DL (1974): Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch Otolaryngol* 100:81-90.

Cruz Perez DE da, Abreu Alves F de, Nobuko Nishimoto I, Almeida OP de, Kowalski LP (2006): Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 42:139-46.

Cummings CW (1977): Adenoidcystic carcinoma (cylindroma) of the parotid gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86:280-92.

Daniel E, McGuirt WF, Sr. (2005): Neck masses secondary to heterotopic salivary gland tissue: a 25-year experience. *Am J Otolaryngol* 26:96-100.

Davidson PJ, Davis MJ, Patterson RJ, Ripoche MA, Poirier F, Wang JL (2002): Shuttling of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. *Glycobiology* 12:329-37.

Dockerty MB, Mayo CW (1943): Cylindroma (adenocarcinoma, cylindroma type). *Surgery* 13:416-422.

Dodd RL, Slevin NJ (2006): Salivary gland adenoid cystic carcinoma: A review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol*.

Dori S, Vered M, David R, Buchner A (2002): HER2/neu expression in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin: an immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med* 31:463-7.

Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M, Koh W, Stelzer K, Griffin TW (2000): Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:551-7.

Eby LS, Johnson DS, Baker HW (1972): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 29:1160-8.

Ellis ER, Million RR, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ (1988): The use of radiation therapy in the management of minor salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:613-7.

Eneroth CM (1976): Die Klinik der Kopfspeicheldrüsentumoren. *Arch Otorhinolaryngol* 213:61-110.

- Ferlito A, Bertino G, Rinaldo A, Mannara GM, Devaney KO (1999): A review of heterotopia and associated salivary gland neoplasms of the head and neck. *J Laryngol Otol* 113:299-303.
- Ferrazzo KL, Alves SM, Jr., Santos E, Martins MT, de Sousa SM (2006): Galectin-3 immunoprofile in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma of salivary glands. *Oral Oncol* 43:580-85.
- Foote FW, Jr., Frazell EL (1953): Tumors of the major salivary glands. *Cancer* 6:1065-133.
- Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H (1999): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:149-52.
- Franchi A, Gallo O, Bocciolini C, Franchi L, Paglierani M, Santucci M (1999): Reduced E-cadherin expression correlates with unfavorable prognosis in adenoid cystic carcinoma of salivary glands of the oral cavity. *Am J Clin Pathol* 111:43-50.
- Friedrich RE, Bleckmann V (2003): Adenoid cystic carcinoma of salivary and lacrimal gland origin: localization, classification, clinical pathological correlation, treatment results and long-term follow-up control in 84 patients. *Anticancer Res* 23:931-40.
- Fu KK, Leibel SA, Levine ML, Friedlander LM, Boles R, Phillips TL (1977): Carcinoma of the major and minor salivary glands: analysis of treatment results and sites and causes of failures. *Cancer* 40:2882-90.
- Fueston JC, Gloster HM, Mutasim DF (2006): Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma: a case report and literature review. *Cutis* 77:157-60.
- Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ (1995): The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:619-26.

Giannoni C, el-Naggar AK, Ordonez NG, Tu ZN, Austin J, Luna MA, Batsakis JG (1995): c-erbB-2/neu oncogene and Ki-67 analysis in the assessment of palatal salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112:391-8.

Griffin TW, Pajak TF, Laramore GE, Duncan W, Richter MP, Hendrickson FR, Maor MH (1988): Neutron vs photon irradiation of inoperable salivary gland tumors: results of an RTOG-MRC Cooperative Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1085-90.

Guggenmoos-Holzmänn I, Wernecke HD (1996): *Medizinische Statistik: mit 71 Tabellen*. Berlin: Blackwell Wiss.- Verl., pp 175-189.

Haddad A, Enepekides DJ, Manolidis S, Black M (1995): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic study of 37 cases. *J Otolaryngol* 24:201-5.

Hamper K, Lazar F, Dietel M, Caselitz J, Berger J, Arps H, Falkmer U, Auer G, Seifert G (1990): Prognostic factors for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective evaluation of 96 cases. *J Oral Pathol Med* 19:101-7.

Heschl R (1877): Über ein Cylindrom der Lunge. *Wiener med Wochenschr* 27:385-390.

Hill ME, Constenla DO, A'Hern RP, Henk JM, Rhys-Evans P, Breach N, Archer D, Gore ME (1997): Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 33:275-8.

Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, Hattori K, Tomiyama Y, Raz A, Kubo T (2000): Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res* 6:4635-40.

Hsu SM, Raine L, Fanger H (1981): Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29:577-80.

Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F (1997): Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26:435-9.

Huber PE, Debus J, Latz D, Zierhut D, Bischof M, Wannenmacher M, Engenhart-Cabillic R (2001): Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol* 59:161-7.

Hübner G, Kleinsasser O, Klein KJ (1969): Zur Feinstruktur und Genese der Cylindrome der Kopfspeicheldrüsen. Weitere Untersuchungen zur Rolle myoepithelial differenzierter Zellen in Speicheldrüesengeschwülsten. *Virchows Arch Pathol Anat* 347:296.

Issing PR, Hemmanouil I, Wilkens L, Karstens H, Lenarz T (2002): Long term results in adenoidcystic carcinoma. *Laryngorhinootologie* 81:98-105.

Jia L, Esguerra RL, Tang X, Yin H, Sakamoto K, Okada N, Takagi M (2004): Prognostic value of apoptosis and apoptosis-associated proteins in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Pathol Int* 54:217-23.

Jones AS, Hamilton JW, Rowley H, Husband D, Helliwell TR (1997): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 22:434-43.

Jones DC, Bainton R (1990): Adenoid cystic carcinoma of the palate in a 9-year-old boy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69:483-6.

Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481.

Khafif A, Anavi Y, Haviv J, Fienmesser R, Calderon S, Marshak G (2005): Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a 20-year review with long-term follow-up. *Ear Nose Throat J* 84:662, 664-7.

Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, Sasaki CT, Carter D, Son YH, Haffty BG (2001): Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer* 96:149-58.

Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH (1994): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:721-6.

Koka VN, Tiwari RM, Waal I van der, Snow GB, Nauta J, Karim AB, Tierie AH (1989): Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: clinicopathological survey of 51 patients. *J Laryngol Otol* 103:675-9.

Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE (2004): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 33:25-31.

Koyfman SA, Abidi A, Ravichandran P, Higgins SA, Azodi M (2005): Adenoid cystic carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 99:477-80.

Kuhel W, Goepfert H, Luna M, Wendt C, Wolf P (1992): Adenoid cystic carcinoma of the palate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:243-7.

Liu D, Labow DM, Dang N, Martini N, Bains M, Burt M, Downey R, Jr., Rusch V, Shah J, Ginsberg RJ (1999): Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 6:572-8.

Lorain M, Robin C (1854): Des tumeurs heteradeniques. *C R Soc Biol* 6:209-221.

Lotan R, Ito H, Yasui W, Yokozaki H, Lotan D, Tahara E (1994): Expression of a 31-kDa lactoside-binding lectin in normal human gastric mucosa and in primary and metastatic gastric carcinomas. *Int J Cancer* 56:474-80.

Matsuba HM, Spector GJ, Thawley SE, Simpson JR, Mauney M, Pikul FJ (1986): Adenoid cystic salivary gland carcinoma. A histopathologic review of treatment failure patterns. *Cancer* 57:519-24.

Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB (2004): Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 26:154-62.

- Miehlke A (1985): Das adenoidzystische Carcinom der Ohrspeicheldrüse. Arch Otorhinolaryngol, Suppl, II:194-198.
- Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, Wibault P (1987): Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:673-8.
- Moll I (1993): Cytokeratins. Markers of epithelial differentiation. Hautarzt 44:491-501.
- Morisaki Y, Yoshizumi Y, Hiroyasu S, Shibata H, Terahata S, Tamai S, Sugiura Y, Shima S, Tanaka S (1996): Adenoid cystic carcinoma of the esophagus: report of a case and review of the Japanese literature. Surg Today 26:1006-9.
- Murakami M, Ohtani I, Hojo H, Wakasa H (1992): Immunohistochemical evaluation with Ki-67: an application to salivary gland tumours. J Laryngol Otol 106:35-8.
- Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR (1986): Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. Cancer 57:312-9.
- Naumann HH (1958): Über Zylindrome. Z Lar Rhinol 37:92-97.
- Neal A, Hoskin PJ (2003): Clinical oncology: basic principles and practice. London: Arnold, pp 23, 41.
- Neisse R (1898): Über den Einschluß von Parotisläppchen in Lymphknoten. Anat Hefte 10:289-305.
- Nordgard S, Franzen G, Boysen M, Halvorsen TB (1997): Ki-67 as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma assessed with the monoclonal antibody MIB1 in paraffin sections. Laryngoscope 107:531-6.

Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P (2004): Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J* 19:527-35.

Pacis RA, Pilat MJ, Pienta KJ, Wojno K, Raz A, Hogan V, Cooper CR (2000): Decreased galectin-3 expression in prostate cancer. *Prostate* 44:118-23.

Penner CR, Folpe AL, Budnick SD (2002): C-kit expression distinguishes salivary gland adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Mod Pathol* 15:687-91.

Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC (1978): Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 42:265-82.

Perzin KH, Gullane P, Conley J (1982): Adenoid cystic carcinoma involving the external auditory canal. A clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 50:2873-83.

Pfeiffer W (1913): Über die "Cylindrome" der oberen Luftwege. *Arch Laryng Rhinol* 27:516-525.

Pinkston JA, Cole P (1999): Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120:834-40.

Pitman KT, Prokopakis EP, Aydogan B, Segas J, Carrau RL, Snyderman CH, Janecka IP, Hanna E, D'Amico F, Johnson JT (1999): The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck* 21:402-7.

Plzak J, Betka J, Smetana K, Jr., Chovanec M, Kaltner H, Andre S, Kodet R, Gabius HJ (2004): Galectin-3 - an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *Eur J Cancer* 40:2324-30.

Prokopakis EP, Snyderman CH, Hanna EY, Carrau RL, Johnson JT, D'Amico F (1999): Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol* 20:281-6.

Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, Faratzis G, Stavrianos SD, Vilos GA, Douzinas EE, Patsouris E (2005): Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol* 41:328-35.

Ribbert H (1907): Über das Zylindrom. *Dtsch Med Wochenschr* 33:126.

Robin C, Laboulbene JJA (1853): Mémoire sur trois productions morbides non décrites. *Compte Rend Soc Biol* 5:185-196.

Rosenberg P, Simonsen E, Risberg B (1989): Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland: a report of five new cases treated with surgery and radiotherapy. *Gynecol Oncol* 34:145-7.

Schärer U, Zollinger H (1973): Katamnestische Untersuchung über das klinische Verhalten der Zylindrome. *Schweiz Med Wochenschr* 103:599.

Schramm VL, Jr., Srodes C, Myers EN (1981): Cisplatin therapy for adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol* 107:739-41.

Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, Munter M, Jakel O, Karger CP, Debus J (2005): Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 104:338-44.

Seaver PR, Jr., Kuehn PG (1979): Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. A study of ninety-three cases. *Am J Surg* 137:449-55.

Seifert G (1972): Die epithelialen Tumoren der Speicheldrüsen: *Fortschr. Kiefer-Gesichtschirurgie*, Bd. XV. Thieme, pp 2.

Seifert G (1996): *Oralpathologie* Bd. 1/ I. In: Doerr W, Uehlinger E (eds): *Spezielle pathologische Anatomie*. Berlin: Springer, pp 337-361, 550-578.

Seifert G, Brocheriou C, Cardesa A, Eveson JW (1990): WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 186:555-81.

Seifert G, Bull HG, Donath K (1980): Histologic subclassification of the cystadenolymphoma of the parotid gland. Analysis of 275 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 388:13-38.

Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R (1984): Speicheldrüsenkrankheiten: Pathologie-Klinik-Therapie-Fazialischirurgie. Stuttgart: Thieme, pp 254-261, 297-299.

Sheahan P, Hafidh M, Toner M, Timon C (2005): Unexpected findings in neck dissection for squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Head Neck* 27:28-35.

Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, Shimada K, Kosuge T, Sato Y, Tanaka K, Sekihara H, Hirohashi S (2002): Clinicopathological significance of galectin-3 expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 8:2570-5.

Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM (2004): Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 114:1194-9.

Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM (1984): Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery. *Radiology* 151:509-12.

Sinn HP, Lehnert T, Otto HF (1993): Adenoid cystic cancer of the breast. Case report and meta-analysis of the literature. *Chirurg* 64:198-202.

Solisch P (1967): Morphologisch- cytologischer Beitrag zur biologischen Eigenart des Zylindroms. *Arch Klin Exp Ohren- Nasen- Kehlkopfheilk* 189 (2):219-224.

Spies JW (1930): Adenoid cystic carcinomas. *Archiv Surg* 21:364-404.

Spiro RH (1997): Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 174:495-8.

Spiro RH, Huvos AG (1992): Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg* 164:623-8.

Spiro RH, Huvos AG, Strong EW (1974): Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 128:512-20.

Spiro RH, Huvos AG, Strong EW (1979): Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. *Am J Surg* 138:579-83.

Spitz MR, Batsakis JG (1984): Major salivary gland carcinoma. Descriptive epidemiology and survival of 498 patients. *Arch Otolaryngol* 110:45-9.

Stell PM, Cruickshank AH, Stoney P (1986): Adenoid cystic carcinoma presenting as a mass in the neck. *J Laryngol Otol* 100:1203-4.

Stell PM, Cruickshank AH, Stoney PJ, McCormick MS (1985): Lymph node metastases in adenoid cystic carcinoma. *Am J Otolaryngol* 6:433-436.

Sung MW, Kim KH, Kim JW, Min YG, Seong WJ, Roh JL, Lee SJ, Kwon TK, Park SW (2003): Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:1193-7.

Sur RK, Donde B, Levin V, Pacella J, Kotzen J, Cooper K, Hale M (1997): Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a review of 10 years. *Laryngoscope* 107:1276-80.

Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA (1984): Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54:1062-9.

Takata T, Kudo Y, Zhao M, Ogawa I, Miyauchi M, Sato S, Cheng J, Nikai H (1999): Reduced expression of p27(Kip1) protein in relation to salivary adenoid cystic carcinoma metastasis. *Cancer* 86:928-35.

Takenaka Y, Fukumori T, Raz A (2004): Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 19:543-9.

Teymoortash A, Werner JA (2005): Tissue that has lost its track: Warthin's tumour. *Virchows Arch* 446:585-8.

Thackray AC, Lucas RB (1960): The histology of cylindroma of mucous gland origin. *Br J Cancer* 14:612-20.

Thackray AC, Sobin LH (1972): Histological typing of salivary gland tumours. *Genf.*

Tomich CE (1991): Adenoid cystic carcinoma. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR (eds): *Surgical pathology of the salivary glands*. Philadelphia: Saunders, pp 333-348.

Umeda M, Nishimatsu N, Masago H, Ishida Y, Yokoo S, Fujioka M, Shibuya Y, Komori T (1999): Tumor-doubling time and onset of pulmonary metastasis from adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:473-8.

Vermorken JB, Verweij J, Mulder PH de, Cignetti F, Clavel M, Rodenhuis S, Kirkpatrick A, Snow GB (1993): Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a phase II study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 4:785-8.

Verweij J, Mulder PH de, Graeff A de, Vermorken JB, Wildiers J, Kerger J, Schornagel J, Cignetti F, Kirkpatrick A, Sahmoud T, Lefebvre JL (1996): Phase II study on mitoxantrone in adenoid cystic carcinomas of the head and neck. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 7:867-9.

Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro RH (1984): Radiation therapy in adenoid-cystic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:221-3.

Vrielinck LJ, Ostyn F, Damme B van, Bogaert W van den, Fossion E (1988): The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17:190-3.

Wal JE van der, Becking AG, Snow GB, Waal I van der (2002): Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck* 24:779-83.

Werner JA (2002): *Lymphknotenerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik*. Berlin: Springer, pp 57, 71.

Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH (2005): *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM Classification of Malignant Tumours*. New Jersey: Wiley-Liss.

Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R (1995): Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 147:815-22.

Yamamoto Y, Saka T, Makimoto K, Takahashi H (1992): Histological changes during progression of adenoid cystic carcinoma. *J Laryngol Otol* 106:1016-20.

Zajtcuk JT, Patow CA, Hyams VJ (1982): Cervical heterotopic salivary gland neoplasms: a diagnostic dilemma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90:178-81.

Zhang J, Peng B, Chen X (2005): Expressions of nuclear factor kappaB, inducible nitric oxide synthase, and vascular endothelial growth factor in adenoid cystic carcinoma of salivary glands: correlations with the angiogenesis and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 11:7334-43.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 7.1: TNM-Klassifikation von Tumoren der großen Speicheldrüsen, UICC 2005 [Wittekind et al., 2005]

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne extraparenchymatöse Ausbreitung
T3	Tumor mehr als 4 cm in größter Ausdehnung und/oder mit extraparenchymatöser Ausbreitung
T4a	Tumor infiltriert Haut, Unterkiefer, äußeren Gehörgang, N. facialis
T4b	Tumor infiltriert Schädelbasis, Processus pterygoideus oder umschließt A.carotis interna

Anmerkung: Die extraparenchymatöse Ausbreitung ist die klinische oder makroskopische Infiltration der Weichteile oder Nerven, ausgenommen die unter T4a und T4b aufgeführten. Der lediglich mikroskopische Nachweis entspricht nicht der extraparenchymatösen Ausbreitung als Klassifikationskriterium.

Tabelle 7.2: Deskriptive statistische Maße des tumorfreien Überlebens in Abhängigkeit klinisch-pathologischer Variablen

Variable	Tumorfreies Überleben				
	n	Median	Mittelwert	SA	Range
Alter bei Erstdiagnose					
<60 Jahre	14	60,37	106,34	109,32	300,88
≥60 Jahre	16	19,91	51,69	58,76	194,33
Geschlecht					
weiblich	18	19,91	75,90	105,45	300,88
männlich	12	55,29	79,14	60,56	186,84
Lokalisation					
Kleine Speicheldrüsen	17	53,09	71,25	54,90	186,84
Große Speicheldrüsen	11	12,94	97,46	129,88	300,88
T-Klassifikation					
1-2	8	34,84	99,22	125,91	293,39
3-4	19	48,00	68,45	76,26	271,47
Regionale Metastasen					
vorhanden	3	48,00	36,93	23,12	42,09
nicht vorhanden	27	50,79	81,67	92,61	300,88
Fernmetastasen					
vorhanden	8	17,97	34,67	31,35	88,61
nicht vorhanden	11	58,15	119,34	122,22	300,88
unbekannt	11	48,00	65,98	61,49	148,70
Histologischer Subtyp					
cribriform	7	16,53	56,49	109,00	300,88
solide	12	51,61	56,78	54,97	186,84
tubulär	11	120,81	112,64	101,54	285,86
Perineurale Invasion					
vorhanden	10	32,48	79,42	101,78	300,88
nicht vorhanden	17	48,00	82,41	89,85	285,86
Initiale Therapie					
nur Chirurgie	17	48,00	79,75	92,53	293,49
Chirurgie + RT	6	97,49	119,95	114,44	287,93
Chirurgie + CHT	5	20,93	23,95	16,99	42,74
Resektionsränder					
tumorfrei	6	51,61	76,17	54,65	130,14
befallen	19	39,20	92,29	102,95	293,39
Lokalrezidiv					
vorhanden	13	18,89	36,93	41,45	135,06
nicht vorhanden	17	62,59	107,99	103,57	300,88
Galectin-3-Färbung					
positiv	15	21,78	51,33	52,09	148,70
negativ	15	58,15	103,06	110,64	300,88

Tabelle 7.3: Deskriptive statistische Maße des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit klinisch-pathologischer Variablen

Variable	Gesamtüberleben				
	n	Median	Mittelwert	SA	Range
Alter bei Erstdiagnose					
<60 Jahre	16	124,25	129,30	103,36	292,11
≥60 Jahre	19	54,01	60,86	54,12	194,30
Geschlecht					
weiblich	21	59,50	97,71	95,92	300,85
männlich	14	59,84	83,80	72,32	203,86
Lokalisation					
Kleine Speicheldrüsen	22	64,13	86,50	68,85	205,93
Große Speicheldrüsen	11	45,17	110,61	120,89	300,85
T-Klassifikation					
1-2	9	56,97	108,30	117,94	297,23
3-4	23	54,01	76,10	72,30	271,44
Regionale Metastasen					
vorhanden	4	35,37	36,44	27,61	56,34
nicht vorhanden	31	62,59	99,33	88,95	300,85
Fernmetastasen					
vorhanden	9	56,97	80,72	74,60	197,62
nicht vorhanden	13	50,79	108,80	116,00	300,85
unbekannt	13	62,59	83,42	59,09	197,62
Histologischer Subtyp					
cribriform	10	30,85	60,64	92,06	300,85
solide	12	64,13	78,74	62,81	179,15
tubulär	13	120,81	128,76	93,68	284,16
Perineurale Invasion					
vorhanden	11	50,79	87,11	90,32	285,70
nicht vorhanden	18	111,95	112,96	90,17	289,86
Initiale Therapie					
nur Chirurgie	17	56,97	95,67	87,10	293,46
Chirurgie + RT	7	65,68	118,65	113,75	285,70
Chirurgie + CHT	6	77,44	89,08	80,21	197,62
Resektionsränder					
tumorfrei	6	59,84	89,76	71,03	188,35
befallen	20	107,53	120,81	93,46	285,70
Lokalrezidiv					
vorhanden	13	67,55	93,58	69,60	190,23
nicht vorhanden	18	64,13	105,91	100,67	300,85
Galectin-3-Färbung					
positiv	17	59,50	84,66	62,31	197,62
negativ	18	21,78	51,33	105,63	300,85

7.2 Datenerfassungsbogen

Name:

Geburtsdatum:

Alter bei Erstdiagnose:

Datum des Histologischen Befundes:

Geschlecht:

Klinik/Anamnese

Erstsymptome (lokal/allgemein):

Dauer der klinischen Symptome bis zur Diagnose (Monate):

Lokalisation des Primärtumors:

Größe des Primärtumors:

Lokalbefund und Ausdehnung des Primärtumors
unter Einbeziehung des Operationssitus:

TNM-Klassifikation:

T-Stadium:

N-Stadium:

M-Stadium:

klinisch:

Röntgen des Thorax: CT: sonographisch:

Lymphknotenstatus im Verlauf (klinisch/histologisch):

Fernmetastasen im Verlauf:

Datum der Diagnose:

klinisch:

Röntgen des Thorax: CT: sonographisch:

Lokalisation der Fernmetastasen:

Histologie

Histologie-Nr.:

Histologischer Subtyp:

Perineurales Wachstum:

Resektionsrand bei erster OP:

R0: R1: R2:

Nachresektion(en):

Datum der Nachresektion:

Resektionsrand bei Nachresektion:

R0: R1: R2:

Primärtherapie:

Chirurgie:

Art des Eingriffs:

Neck dissection/ Lymphknotenexstirpation:

Wenn Radiotherapie,	Strahlendosis:
	Beurteilung Remission:
Wenn Chemotherapie,	Substanzen:
	Beurteilung Remission:

Rezidiv(e) oder Progress:

Datum der Diagnose:

Lokalisation:

Größe:

Monate zwischen Therapieende und Rezidiv/ Progress:

Therapie des Rezidivs/ Progresses:

Mehrfachrezidive/-Progress:

Weiterer/sonstiger Verlauf

Weitere schwerwiegende Krankheiten/Tumore:

Bei Überleben bis zum Stichtag:

Letzte Vorstellung/ Information, Datum:

Tumorfreiheit/Tumorbefall zum Zeitpunkt der Vorstellung:

Falls bis zum Stichtag verstorben:

Todesdatum:

Todesursache:

Tumorfreiheit/Tumorbefall am Zeitpunkt des Todes:

7.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACC	adenoidzystisches Karzinom
BSA	bovines Serum Albumin
CEA	karzinoembryonales Antigen
CHT	Chemotherapie
CT	Computertomographie
DAB	Diaminobenzidinhydrochlorid
ED	Erstdiagnose
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
5-FU	5-Fluoruracil
Gl/Gll	Glandula/Glandulae
Gy	Gray
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
PBS	Phosphatpuffer
PLGA	polymorphes low-grade Adenokarzinom
R-Status	Resektionsstatus
RT	Radiotherapie
SA	Standardabweichung
Tab	Tabelle
TBS	Tris Waschpuffer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

7.4 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. J.A. Werner, Direktor der Klinik für Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, gilt mein herzlicher Dank für die Bereitstellung des Untersuchungsgutes und eines Arbeitsplatzes sowie seinen unterstützenden Rat zur Fertigstellung der Arbeit.

Besonders danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. A. Teymoortash, Oberarzt der Klinik für Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg für die Überlassung des Themas, nie nachlassende vielfältige Unterstützung während der gesamten Arbeit mit konstruktiven Ratschlägen und einer hervorragenden Korrekturarbeit.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau G. Sadowski und Frau R. Peldszus, Medizintechnische Assistentinnen, Klinik für Hals,- Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg, für Ihre Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung beim Erlernen der immunhistologischen Untersuchungsverfahren bedanken. Sie standen mir bei Fragen und technischen Problemen stets mit Ratschlägen zur Seite.

Bei Herrn A. Scherag, Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, möchte ich mich für die kompetente und lehrreiche statistische Beratung im Rahmen dieser Dissertation bedanken.

Mein ausgesprochener Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Parwaresch (gestorben am 01.11.2005), Direktor des Instituts für Hämatopathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und persönlicher Freund meines Doktorvaters, sowie Herrn Dr. med. M. Tiemann, Institut für Hämatopathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, jetzt Institut für Hämatopathologie Hamburg, für die Auswertung und Beurteilung der histologischen und immunhistochemischen Präparate. Herrn Prof. Dr. med. Moll, Direktor des Pathologischen Instituts der Philipps-Universität Marburg, danke ich für die freundliche Bereitstellung von histologischen Präparaten.

Zuletzt geht mein Dank an meine Eltern und Freunde, die mit ihrem persönlichen Einsatz und ihrer Förderung zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

7.5 Akademische Lehrer

Arnold	Görg	Neuzner
Aumüller	Gudermann	Oertel
Basler	Hasilik	Renkawitz-Pohl
Backes	Heeg	Renz
Becker	Jungclas	Röhm
Barth	Kirchner	Schäfer
Biel	Kuhlmann	Schmidt
Cetin	Lill	Schüffel
Czubayko	Löffler	Steiniger
Daut	Maier	Tegtmeyer
Dimpfl	Maisch	Voigt
Elsässer	Mennel	Wagner
Faß	Moll	Weihe
Feuser	Müller	Werner
Geus	Neubauer	